



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

(11) PI 0909691-4 B1



(22) Data do Depósito: 31/03/2009

(45) Data de Concessão: 20/07/2021

(54) Título: COMPOSTO DERIVADO DE HETEROCICLO, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.CI.: C07D 498/04; A61P 13/04; A61P 13/12; A61P 19/02; A61P 19/06; (...).

(30) Prioridade Unionista: 31/03/2008 KR 10-2008-0030067.

(73) Titular(es): C&C RESEARCH LABORATORIES.

(72) Inventor(es): SUNG OH AHN; CHAN HEE PARK; JUN HWAN IM; SOON OK LEE; KYOUNG JUNE LEE; SEONG WOOK CHO; KWANG SEOK KO; SUN YOUNG HAN; WON IL LEE.

(86) Pedido PCT: PCT KR2009001659 de 31/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/145456 de 03/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/09/2010

(57) Resumo: "COMPOSTO, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA" A presente invenção diz respeito aos derivados heterocíclicos, e mais particularmente, aos novos derivados heterocíclicos úteis para a preparação de medicamentos para tratar doença relacionadas ao ácido úrico.

COMPOSTO DERIVADO DE HETEROCICLO, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

[Campo Técnico]

[001] A presente invenção diz respeito aos novos compostos derivados de heterociclo úteis na preparação de medicamentos para o tratamento de doenças associadas com ácido úrico. Mais especificamente, estes novos derivados heterociclos são úteis na preparação de medicamentos para o tratamento de doenças que são incluídas na área de doenças tratadas usando-se o agente uricosúrico para o transportador de ânion de urato humano alvo 1 (hURAT1). Estes medicamentos são úteis no tratamento de doenças cardiovasculares e síndromes metabólicas associadas com ácido úrico tal como, em particular, hiperuricemia, artrite gotosa aguda, artrite gotosa crônica, tofo, nefrose de gota, nefrite, deficiência renal crônica, nefrolitíase, uremia, urolitíase, hiperlipidemia, doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, infarto cerebral, doença cerebrovascular, diabetes ou hipertensão.

[Fundamentos da Técnica]

[002] O ácido úrico é o produto de oxidação final do metabolismo da purina e é principalmente excretado na urina. Este foi indicado ter um atividade antioxidante e também uma função de célula neuronal de proteção [Ames, B. N. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 78, 6858-6862 (1981); Becker, B. F., *et al.*, Free Radical Biol. Med. 14, p615-631 (1993); Keller, J. N. *et al.*, J. Neurosci. p687-697 (1998)].

[003] As fontes de purina, geradas a partir de nucleotídeos que existem nas células que constituem um corpo vivo, e dieta excessivamente isenta de converge na xantina intermediária comum através do procedimento de biossíntese *in vivo*, e ácido úrico são finalmente produzidas através da reação enzimática com xantina oxidase, a enzima chave levando as purinas por todo o caminho do ácido úrico, no fígado [F. Borges *et al.* Current Medi. Chem., 9, p195-217 (2002)]. O nível de ácido úrico diário produzido no corpo

é aproximadamente de 700 mg. Deste total, 60~70 % (~500 mg/dia) são excretado através do rim e a quantidade residual (~200 mg/dia) é excretada através do intestino [Japan Clinic History, Japan Clinic Hiperuricemia Hypouricemia, p161, 166 (2003)].

[004] A hiperuricemia é o nível anormalmente alto de ácido úrico no sangue. No ser humano, é definida a condição que a concentração de ácido úrico no soro é maior do que o normal (7~8 mg/dl para o homem, 6 mg/dl para mulheres). Isto é associado com a sobre-excreção do ácido úrico no rim ou a superprodução do ácido úrico no fígado. O paciente com gota tem um nível de ácido úrico notavelmente maior no sangue do que o normal (7~8mg/dl para o homem, 6mg/dl para mulheres). A gota é muitas vezes associadas com hiperuricemia. A gota é um tipo de artrite inflamatória que é iniciada pela cristalização do ácido úrico dentro daquelas juntas mais periféricas como os dedos das mãos e dos pés. A gota aguda é tipicamente intermitente, constituindo uma das mais dolorosas experimentadas pelo ser humano. A gota crônica geralmente se desenvolve após anos de gota aguda intermitente. Os cristais de urato monossódico (MSU) semelhantes a agulhas podem ser depositados nos tecidos conjuntivos macios tal como a cartilagem articular na junta, tendão e ligamento. Estes cristais pungem os músculos ou condrócitos em torno das juntas e depois levam à artrite inflamatória, o que causa inchaço, vermelhidão, aquecimento, dor, e inflexibilidade nas juntas. Os cristais de urato são diretamente capazes de iniciar, amplificar, e sustentar um ataque inflamatório intenso por causa da sua capacidade de estimular a liberação de mediadores inflamatórios. Os cristais de urato são depositados principalmente na junta metatarsofalangeal do dedão do pé, e raramente in espinha lombar [Vervaeck M., *et al.*, Clinical Neurology and Neurosurgery, 93, p233-236 (1991)].

[005] A gota é um fator muito perigoso porque pode causar uma complicação de várias doenças metabólicas tais como diabetes, hipertensão,

doença cardíaca, obesidade, nefrolitíase, urolitíase ou outros. A incidência de pico da gota é observada predominantemente em homens entre 40 a 50 anos e aumenta em pacientes mulheres no período pós menopausa. Além disso, a frequência inicial é alta em pessoas obesas e aquelas que se exercitam de maneira extrema.

[006] A incidência do ataque de gota é muito associada aos pacientes que têm hiperuricemia por anos. Foi indicado que a incidência de ataque de gota é de 4,9 % quando o nível de ácido úrico no corpo é 9 mg/dl ou maior, 0,5 % quando o nível de ácido úrico no corpo é de 7,0~8,9 mg/dl e 0,1 % quando o nível de ácido úrico no corpo é de 7,0 mg/dl ou menor, e a incidência acumulada de ataque de gota por 5 anos é de cerca de 22 % em pacientes tendo um nível de ácido úrico no corpo de 9 mg/dl ou maior [Campion E. W. *et al.*, Am. J. Med., 82, p421-426 (1987)].

[007] Como mencionado, a quantidade de urato no corpo depende do equilíbrio entre a ingestão dietética, síntese, e a taxa de excreção. Para os pacientes tendo um alto nível de ácido úrico no sangue, a patogênese da hiperuricemia e gota resultam da sobre-excreção de urato (90 %), superprodução (10 %) ou muitas vezes, uma combinação dos dois [Choi *et al.*, Ann. Intern. Med. p499-516 (2005)]. Considerando tais causas de hiperuricemia e gota, o desenvolvimento do agente uricosúrico é mais eficaz na administração da hiperuricemia/gota do que aquelas que impedem a produção ácido úrico.

[008] O nível de urato no plasma humano é maior do que aquele da maioria de outros mamíferos. Os seres humanos são os únicos mamíferos em quem a gota é conhecida desenvolver espontaneamente. Isto é porque durante o processo de evolução, o ser humano e os primatas perderam o gene da uricase no fígado o qual é conhecido como a enzima para a degradação do ácido úrico (Uricase enzyme; catalyzing the conversion of uric acid to more soluble compound allantoin) [Fields, M. *et al.*, Free Radical Biol. Med., 20,

p595 (1996); Haliwell, B. Uric acid: a example of antioxidant evaluation, E. Cadenas and L. Packer Editors, Handbook of Antioxidants, Marcel Dekker, Nova Iorque (1996)] e tinha um sistema de recaptação de ácido úrico no rim pelo qual a maioria do urato filtrado do glomérulo é reabsorvido através do túbulo renal.

[009] Uma literatura recente indicou um gene (SLC22A12) que codifica o transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1), um transportador de membrana de troca de ânion especificamente responsável para a função de reabsorção do urato filtrado no rim. O transportador (hURAT1) pertence à família do transportador de ânion orgânico (OATs) e foi indicado que o transportador do ânion de urato humano existe próximo ao túbulo renal através de experiências imunoquímicas e é um papel importante na recaptação de urato através das experiências de absorção de urato usando-se a vesícula de membrana de borda de escova (BBMV) do rim humano. Portanto, o transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1) foi provado como uma molécula alvo útil para desenvolver agentes de tratamento de doenças associadas com ácido úrico tais como hiperuricemia e gota [Enomoto A. *et al.*, Nature, 417, p447-452 (2002)].

[0010] Nas propriedades físico-químicas, o ácido úrico tem a acidez (pKa) de 5,75 e existe na forma ácida (ácido úrico) ou forma aniônica (urato) dependendo do pH. Deste modo, a estrutura protéica do transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1) tendo uma similaridade funcional é esperada ter características estruturais similares às proteínas que pertencem à família de transportadores de ânion orgânico (OATs). Atualmente, foi indicado que a sequência de aminoácido de OAT4 (SLC22A12) dentre a família de transportadores de ânion orgânico (OATs) que transportam o ânion presente na membrana apical do túbulo próximo tem uma homologia de 42 % com aquela da proteína do transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1) [Enomoto A. *et al.*, Nature, 417, p447-452 (2002)].

[0011] Até o presente, seis (6) dos transportadores no corpo vivo foram identificados (OAT1 a 4 e URAT1, e OAT5 dos roedores) que são envolvidos na absorção e excreção de substâncias aniônicas no rim que são feitas de várias substâncias endógenas, xenobióticas e medicamentos. Seus substratos alvo principais são vários e diferentes um dos outros. Entretanto, como um substrato principal para o transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1), somente o ácido úrico é conhecido [Nahohiko Anzai, *et al.*, *J pharmacol. Sci.*, 100, p411-426 (2006)].

[0012] Como tratamento ou agentes profiláticos para a hiperuricemia e gota, benzbromarona que é um agente uricosúrico tendo a atividade inibidora de reabsorção de urato mediada por hURAT1, bem como probenecida e sulfipirazona é usada no presente. Contudo, estes medicamentos não têm atividades suficientes para URAT1. Em particular, a benzbromarona tem algumas desvantagens com relação aos efeitos adversos. A benzbromarona mostra uma função inibidora forte para a proteína 2C9 entre as proteínas do citocromo P450 (CYP450) e deste modo tem uma possibilidade de interação de medicamento-medicamento. A formação de metabólito reativo também foi indicado das experiências de formação de conjugado de glutathione (GSH) [Dermot F. McGinnity *et al.*, *Drug Metabolism and Disposition*, 33, p1700-1707 (2005)]. Além disso, devido à benzbromarona ter uma estrutura de benzofurano similar com as estruturas de medicamentos de benziodarona, benzarona e amiodarona que são medicamentos indicados mostrar hepatotoxicidade, tem um problema de morte devido à indução à hepatotoxicidade bem como efeitos adversos de danos no fígado. Portanto, uma função hepática de pacientes que intencionam tomar este medicamento deve ser examinada antes da administração, e mesmo durante a administração, é recomendado na terapia checar por certo período (seis meses) se a hepatotoxicidade é induzida ou não. Por esta razão, ainda há uma necessidade média não encontrada para o tratamento de doenças

associadas com ácido úrico tal como hiperuricemia e gota [Hautekeete M. L., *et al.*, *Liver*, 15, p25-29 (1995); Makoto Arai, *et al.*, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 17, p625-626 (2002); Saitama medical college magazine, 30, 187-194 (2003); Priska Kaufmann, *et al.*, *HEPATOLOGY*, 41, p925-935 (2005)].

[0013] Os dados farmacocinéticos da benzbromarona são como segue: Como para a concentração no sangue, quando 2 tabletes (50 mg/tablete) são administrados de uma vez a um adulto saudável e em jejum, o tempo máximo da concentração de medicamento no sangue (T_{max}) da benzbromarona não modificada é de $2,7 \pm 1,0$ horas, a meia vida do medicamento é de $5,4 \pm 1,9$ horas, a área sob a curva (AUC) é de $15,9 \pm 3,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, e a concentração máxima do medicamento (C_{max}) é de $2,3 \pm 0,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. No caso de 6-hidróxi benzbromarona que é um metabólito de benzbromarona, o tempo da concentração máxima de medicamento no sangue (T_{max}) é de $4,8 \pm 1,3$ horas, a meia vida do medicamento é de $18,0 \pm 2,9$ hora, a área sob a curva (AUC) é de $39,9 \pm 4,4$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, e a concentração máxima do medicamento (C_{max}) é de $1,7 \pm 0,4$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Como para a parte e quantidade da excreção de medicamento, a taxa da excreção de 6-hidróxi benzbromarona na urina foi de 1,2 % da quantidade administrada até 72 horas após a administração. Contudo, a benzbromarona não foi detectada na urina [Urinome international interview (2005); Oikawa Toshihiro *et al.*, *New drug and Clinic*, 53, p682 (2004)].

[0014] Recentemente, uma patente foi divulgada e registrada no Japão para compostos que inibem o transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1) como um agente uricosúrico e têm um efeito inibidor fraco no citocromo P450 2C9 (CYP2C9) [Japan Tobacco, WO2006/057460 e JP3988832 B2].

Descrição da Invenção

[Proposta técnica]

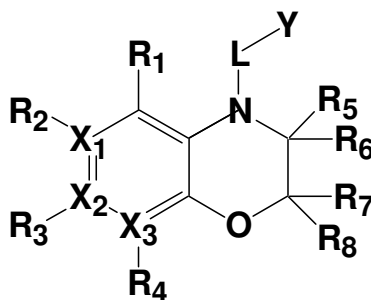
[0015] A presente invenção é direcionada a resolver os problemas das

técnicas anteriores como apresentado no precedente. Deste modo, a proposta da presente invenção é fornecer novos compostos derivados de heterociclo tendo uma atividade terapêutica para hiperuricemia que mostra uma atividade de inibição forte no transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1), nenhuma interação de medicamento-medicamento no citocromo P450 (CYP450), especialmente CYP2C9 e uma seletividade entre transportadores de ânions orgânicos, e podem ser administrados com uma dose inferior e tratamento de longo termo visto que estes têm uma maior solubilidade e estabilidade metabólica de modo a mostrar farmacocinéticos vantajosos, como comparado com o inibidor convencional da atividade hURAT1; e uma composição farmacêutica que compreende a mesma. Devido aos novos compostos derivados de heterociclo de acordo com a presente invenção e a composição farmacêutica que compreende os mesmos mostrar uma atividade de inibição forte para o transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1), estes controlam a recaptação de ácido úrico e deste modo são úteis no tratamento ou profilaxia de hiperuricemia, artrite gotosa aguda, artrite gotosa crônica, tofo, nefrose de gota, nefrite, deficiência renal crônica, nefrolitíase, uremia, urolitíase e complicações indicadas ser acompanhadas com o aumento de ácido úrico no sangue, tal como hiperlipidemia, doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, arteriosclerose, infarto cerebral, doença cerebrovascular, diabetes e hipertensão.

[Solução Técnica]

[0016] De acordo com a presente invenção, um composto derivado de heterociclo tendo uma estrutura da seguinte Fórmula I, ou racemato, isômero ou sal farmacêuticamente aceitáveis do mesmo é fornecido:

[Fórmula I]



em que, na Fórmula I,

cada um dos X₁, X₂ e X₃ é independentemente carbono ou nitrogênio, contanto que pelo menos um dos X₁, X₂ e X₃ é nitrogênio,

cada um dos R₁, R₂, R₃ e R₄ pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C₁-C₆ não substituído ou substituído; alquenila C₂-C₇ não substituído ou substituído; alquinila C₂-C₇ não substituído ou substituído; hidroxialquila C₁-C₆; haloalquila C₁-C₆ não substituído ou substituído; alcóxi C₁-C₆ não substituído ou substituído; haloalcóxi C₁-C₆ não substituído ou substituído; halogênio; fenila não substituído ou substituído; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; grupo do ácido fosfórico; N-óxido; amida; alquilamida C₁-C₆; aldeído; ácido hidroxâmico; alquilsulfeto C₁-C₆ não substituído ou substituído; alquiltioxo C₁-C₆ não substituído ou substituído; alquilsulfonila C₁-C₆ não substituído ou substituído; oximealquila C₁-C₆ não substituído ou substituído; aminoalquila C₁-C₆ não substituído ou substituído; alquilcarbonilalquila C₃-C₈ não substituído ou substituído; alcanoíla C₂-C₇ não substituído ou substituído; alcocarbonila C₂-C₇ não substituído ou substituído; alcanoilóxi C₂-C₇ não substituído ou substituído; mono ou bicicloalquila C₃-C₁₂ não substituído ou substituído; cicloalquilalquila C₄-C₁₂ não substituído ou substituído; arila C₆-C₁₂ não substituído ou substituído; não substituído ou substituído, mono ou policarbociclila C₃-C₁₂ saturado ou insaturado; e não substituído ou substituído, mono ou polieterociclila de 3- a 12- membros saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos

(preferivelmente, o heteroátomo é selecionado de N, O e S), contanto que quando X_1 é nitrogênio, R_2 não existe; quando X_2 é nitrogênio, R_3 não existe; e quando X_3 é nitrogênio, R_4 não existe, ou

cada um dos pares de R_1 - R_2 , R_2 - R_3 e R_3 - R_4 podem ser independentemente fundidos para formar um carbociclo ou heterociclo de 5- a 11- membros saturado ou insaturado (preferivelmente, o heterociclo contém de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S),

cada um dos R_5 , R_6 , R_7 e R_8 pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; não substituído ou substituído alquila C_1 - C_6 ; alquenila C_2 - C_7 não substituído ou substituído; alquinila C_2 - C_7 não substituído ou substituído; hidroxialquila C_1 - C_6 ; não substituído ou substituído haloalquila C_1 - C_6 ; alcóxi C_1 - C_6 não substituído ou substituído; haloalcóxi C_1 - C_6 não substituído ou substituído; alcanoíla C_2 - C_7 não substituído ou substituído; grupo do ácido fosfórico; N-óxido; amida; aldeído; ácido hidroxâmico; alquilsulfeto C_1 - C_6 não substituído ou substituído; alquiltioxo C_1 - C_6 não substituído ou substituído; alquilsulfonila C_1 - C_6 não substituído ou substituído; oximealquila C_1 - C_6 não substituído ou substituído; aminoalquila C_1 - C_6 não substituído ou substituído; alquilcarbonilalquila C_3 - C_8 não substituído ou substituído; halogênio; fenila não substituído ou substituído; ciano; nitro; amino; e grupo do ácido carboxílico, ou R_5 e R_6 juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila ($C=O$) ou grupo tioxo ($C=S$), ou R_7 e R_8 juntos com um átomos de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila ($C=O$) ou grupo tioxo ($C=S$),

L pode formar um grupo carbonila ($-C(=O)-$), grupo sulfonila ($-S(=O)_2-$), alquil carbonila C_1 - C_6 (por exemplo, $-CH_2C(=O)-$), alquila C_1 - C_6 carbonila (por exemplo, $-C(=O)CH_2-$) ou um grupo tioxo ($-C(=S)-$), e

Y é selecionado do grupo que consiste de mono ou policarbociclila C_3 - C_{12} saturado ou insaturado substituídos com R_9 , R_{10} e R_{11} ;

e mono ou polietericiclila de 3- a 12- membros saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos (preferivelmente, o heterociclo contém de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S) e sendo substituído com R₉, R₁₀ e R₁₁,

em que cada um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; não substituído ou substituído alquila C₁-C₆; alquenila C₂-C₇ não substituído ou substituído; alquinila C₂-C₇ não substituído ou substituído; hidroxialquila C₁-C₆; não substituído ou substituído haloalquila C₁-C₆; alcóxi C₁-C₆ não substituído ou substituído; haloalcóxi C₁-C₆ não substituído ou substituído; halogênio; alquilsulfeto C₁-C₆ não substituído ou substituído; alquiltioxo C₁-C₆ não substituído ou substituído; ácido hidroxâmico; fenila não substituído ou substituído; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; amida; alquilamida C₁-C₆; alcanóila C₂-C₇ não substituído ou substituído; aldeído; éster C₃-C₈ não substituído ou substituído; esteróxi C₃-C₈ não substituído ou substituído; alquilsulfonila C₁-C₆ não substituído ou substituído; oximealquila C₁-C₆ não substituído ou substituído; aminoalquila C₁-C₆ não substituído ou substituído; alquilcarbonilalquila C₃-C₈ não substituído ou substituído; grupo do ácido fosfórico; e N-óxido,

contanto que quando Y é fenila, i) pelo menos um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é hidróxi ou ii) todos os R₉, R₁₀ e R₁₁ são outros que não hidrogênio se nenhum dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é hidróxi, e quando Y é piridinila, pelo menos um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ não é hidrogênio.

[0017] Preferivelmente, na Fórmula I acima, L pode formar um grupo carbonila (-C(=O)-), grupo sulfonila (-S(=O)₂-) ou grupo tioxo (-C(=S)-).

[0018] Preferivelmente, na Fórmula I acima, cada um dos R₅, R₆, R₇ e R₈ pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; haloalquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; alcóxi C₁-C₄ não

substituído ou substituído; haloalcóxi C₁-C₄ não substituído ou substituído; alcanoíla C₂-C₅ não substituído ou substituído; halogênio; fenila não substituído ou substituído; ciano; nitro; amino; e grupo do ácido carboxílico; ou R₅ e R₆ juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O) ou grupo tioxo (C=S), ou R₇ e R₈ juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O) ou grupo tioxo (C=S).

[0019] Preferivelmente, na Fórmula I acima, Y é selecionado do grupo que consiste de carbociclila C₅-C₆ saturado ou insaturado substituído com R₉, R₁₀ e R₁₁; e heterociclila de 5- a 6- membros saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos (preferivelmente, o heterociclo contém de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S) e sendo substituído com R₉, R₁₀ e R₁₁, em que R₉, R₁₀ e R₁₁ são os mesmos como definido na Fórmula I acima.

[0020] Preferivelmente, na Fórmula I acima, cada um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; haloalquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; alcóxi C₁-C₄ não substituído ou substituído; haloalcóxi C₁-C₄ não substituído ou substituído; halogênio; fenila não substituído ou substituído; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; amida; alquilamida C₁-C₆; alcanoíla C₂-C₅ não substituído ou substituído; aldeído; éster C₃-C₇ não substituído ou substituído; esteróxi C₃-C₇ não substituído ou substituído; alquilsulfonila C₁-C₄ não substituído ou substituído; oximealquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; aminoalquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; alquilcarbonilalquila C₃-C₇ não substituído ou substituído; grupo do ácido fosfórico; e N-óxido, contanto que quando Y é fenila, i) pelo menos um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é hidróxi ou ii) todos os R₉, R₁₀ e R₁₁ são outros que não hidrogênio se nenhum dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é hidróxi, e quando Y é piridinila, pelo menos um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ não é hidrogênio.

[0021] Preferivelmente, na Fórmula I acima, cada um dos pares de R_1-R_2 , R_2-R_3 e R_3-R_4 podem ser independentemente fundidos para formar um carbociclo ou heterociclo saturado ou insaturado de 5- a 6- membros, em que o heterociclo preferivelmente contém de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S.

[0022] Preferivelmente, na Fórmula I acima, cada um dos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C_1-C_4 não substituído ou substituído; haloalquila C_1-C_4 não substituído ou substituído; alcóxi C_1-C_4 não substituído ou substituído; haloalcóxi C_1-C_4 não substituído ou substituído; halogênio; fenila não substituído ou substituído; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; alcanóila C_2-C_5 não substituído ou substituído; alcoxicarbonila C_2-C_5 não substituído ou substituído; alcanoilóxi C_2-C_5 não substituído ou substituído; mono ou bicicloalquila C_3-C_{10} não substituído ou substituído; cicloalquilalquila C_4-C_{11} não substituído ou substituído; arila C_6-C_{10} não substituído ou substituído; não substituído ou substituído, mono ou policarbociclila C_3-C_{10} saturado ou insaturado; e mono ou polieterociclila de 3- a 10- membros não substituído ou substituído, saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos (preferivelmente, o heteroátomo é selecionado de N, O e S), contanto que quando X_1 é nitrogênio, R_2 não existe; quando X_2 é nitrogênio, R_3 não existe; e quando X_3 é nitrogênio, R_4 não existe.

[0023] Na Fórmula I acima, um exemplo preferido de “mono ou bicicloalquila C_3-C_{12} ” pode ser um monocicloalquila tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclo-octila e ciclonoila, ou um bicicloalquila obtido através da fusão dos mesmos dois diferentes dos ditos monocicloalquilas, mas não limitado a estes.

[0024] Na Fórmula I acima, um exemplo preferido de “mono ou policarbociclila C_3-C_{12} ” pode ser um monocicloalquila tal como ciclopropila,

ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclo-octila e ciclonoína, ou um policicloalquila obtido através da fusão dos mesmos dois ou mais ou diferentes dos ditos monocicloalquilas, ou carboarila (por exemplo, fenila ou naftila), mas não limitado a estes.

[0025] Na Fórmula I acima, um exemplo preferido de “mono ou polieterociclila de 3- a 12- membros saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos” pode ser tienila, tiazolila, imidazolila, benzimidazolila, triazolila, tetraidropiranila, piridinila, furanila, piranila, pirrolila, pirazolila, pirazinila, pirimidinila, isotiazolila, isoxazolila, piridazinila, isobenzopiranila, cromanila, indolila, indazolila, quinolinila, purinila, pirrolinila, cromanila, pirazolidinila, piperidinila, piperazinila ou outros, mas não limitado a estes.

[0026] Na Fórmula I acima, um exemplo preferido de “cicloalquilalquila C₄-C₁₂” pode ser ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, cicloexilmetila, ciclopentiletila, cicloexiletila, cicloeptilmetila, cicloeptiletila, ciclo-octilmetila ou outros, mas não limitado a estes.

[0027] Preferivelmente, na Fórmula I acima, X₂ é carbono, e cada um dos X₁ e X₃ é independentemente carbono ou nitrogênio, contanto que pelo menos um dos X₁ e X₃ é nitrogênio.

[0028] Preferivelmente, na Fórmula I acima, cada um dos R₁, R₂, R₃ e R₄ pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; alquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; haloalquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; halogênio; fenila não substituído ou substituído; ciano; e mono ou polieterociclila de 3- a 10- membros não substituído ou substituído, saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos (preferivelmente, o heteroátomo é selecionado de N, O e S); ou cada um dos pares de R₁-R₂, R₂-R₃ e R₃-R₄ pode ser independentemente fundido para formar um carbociclo saturado ou insaturado

de 5- a 6- membros; contanto que quando X_1 é nitrogênio, R_2 não existe; quando X_2 é nitrogênio, R_3 não existe; e quando X_3 é nitrogênio, R_4 não existe.

[0029] Preferivelmente, na Fórmula I acima, Y é um carbociclo ou heterociclo aromático de 5- a 6- membros (preferivelmente, o heterociclo contém de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S) substituído com R_9 , R_{10} e R_{11} , em que R_9 , R_{10} e R_{11} são os mesmos como definido na Fórmula I acima.

[0030] Preferivelmente, na Fórmula I acima, cada um dos R_9 , R_{10} , e R_{11} é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C_1 - C_4 não substituído ou substituído; haloalquila C_1 - C_4 não substituído ou substituído; alcóxi C_1 - C_4 não substituído ou substituído; haloalcóxi C_1 - C_4 não substituído ou substituído; halogênio; nitro; grupo do ácido carboxílico; e esteróxi C_3 - C_7 não substituído ou substituído, contanto que quando Y é fenila, i) pelo menos um dos R_9 , R_{10} e R_{11} é hidróxi ou ii) todos os R_9 , R_{10} e R_{11} são outros que não hidrogênio se nenhum dos R_9 , R_{10} e R_{11} é hidróxi, e quando Y é piridinila, pelo menos um dos R_9 , R_{10} e R_{11} não é hidrogênio.

[0031] De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, na Fórmula I acima,

cada um dos X_1 , X_2 e X_3 é independentemente carbono ou nitrogênio, contanto que pelo menos um dos X_1 , X_2 e X_3 é nitrogênio,

cada um dos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C_1 - C_4 não substituído ou substituído; haloalquila C_1 - C_4 não substituído ou substituído; alcóxi C_1 - C_4 não substituído ou substituído; haloalcóxi C_1 - C_4 não substituído ou substituído; halogênio; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; alcanoíla C_2 - C_5 não substituído ou substituído; alcóxicarbonila C_2 - C_5 não substituído ou substituído; alcanoiólxi C_2 - C_5 não substituído ou

substituído; arila C₆-C₁₂; mono ou policarbociclila ou heterociclila C₃-C₁₂ saturado ou insaturado e não substituído ou substituído, contanto que quando X₁ é nitrogênio, R₂ não existe; quando X₂ é nitrogênio, R₃ não existe; e quando X₃ é nitrogênio, R₄ não existe, ou cada um dos pares de R₁-R₂, R₂-R₃ e R₃-R₄ podem ser independentemente fundidos para formar um carbociclo ou heterociclo saturado ou insaturado de 5- a 6- membros,

cada um dos R₅, R₆, R₇ e R₈ pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; haloalquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; alcóxi C₁-C₄ não substituído ou substituído; haloalcóxi C₁-C₄ não substituído ou substituído; alcanoíla C₂-C₅ não substituído ou substituído; halogênio; ciano; nitro; amino; e grupo do ácido carboxílico, ou R₅ e R₆ juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O), ou R₇ e R₈ juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O),

L pode formar um grupo carbonila (-C(=O)-), grupo sulfonila (-S(=O)₂-) ou grupo tioxo (-C(=S)-), e

Y é selecionado do grupo que consiste de mono ou policarbociclila C₃-C₁₂ saturado ou insaturado substituído com R₉, R₁₀ e R₁₁; e mono ou polieterociclila de 3- a 12- membros saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos e sendo substituído com R₉, R₁₀ e R₁₁, em que o heterociclo preferivelmente contém de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S,

em que cada um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; haloalquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; alcóxi C₁-C₄ não substituído ou substituído; haloalcóxi C₁-C₄ não substituído ou substituído; halogênio; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; e esteróxi C₃-C₇ não substituído ou substituído,

contanto que quando Y é fenila, i) pelo menos um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é hidróxi ou ii) todos os R₉, R₁₀ e R₁₁ são outros que não hidrogênio se nenhum dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é hidróxi, e quando Y é piridinila, pelo menos um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ não é hidrogênio.

[0032] De acordo com outra forma de realização preferida da presente invenção, na Fórmula I acima,

cada um dos X₁, X₂ e X₃ é independentemente carbono ou nitrogênio, contanto que pelo menos um dos X₁, X₂ e X₃ é nitrogênio,

cada um dos R₁, R₂, R₃ e R₄ pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; alquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; haloalquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; alcóxi C₁-C₄ não substituído ou substituído; halogênio; ciano; nitro; amino; e carbociclila ou heterociclila C₅-C₆ não substituído ou substituído e saturado ou insaturado, contanto que quando X₁ é nitrogênio, R₂ não existe; quando X₂ é nitrogênio, R₃ não existe; e quando X₃ é nitrogênio, R₄ não existe, ou cada um dos pares de R₁-R₂, R₂-R₃ e R₃-R₄ podem ser independentemente fundidos para formar um fenila ou um heterociclo de 6 membros contendo de 1 a 2 átomos de nitrogênio ou oxigênio,

cada um dos R₅, R₆, R₇ e R₈ pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; alquila C₁-C₄ não substituído ou substituído; alcóxi C₁-C₄ não substituído ou substituído; halogênio; ciano; nitro; e amino,

L é um grupo carbonila (-C(=O)-) ou grupo tioxo (-C(=S)-), e

Y é um fenila que tem um grupo hidróxi na posição para- com relação à posição de ligação de L e também é substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio e nitro.

[0033] Como exemplos representativos do composto da Fórmula I de acordo com a presente invenção, os seguintes compostos podem ser mencionados:

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]-oxazin-1-il)-metanona (composto 1);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 2);

Sal do ácido bromídrico de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 3);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 4);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]-oxazin-1-il)-metanona (composto 5);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]-oxazin-1-il)-metanona (composto 6);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(6-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 7);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,2-dimetil-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 8);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-ciclopropil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 9);

Sal do ácido bromídrico de (3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 10);

Sal do ácido bromídrico de (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 11);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona (composto 12);

Sal do ácido bromídrico de (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 13);

(3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 14);

Sal do ácido bromídrico de (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-

diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 15);

Sal do ácido bromídrico de (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 16);

Sal do ácido bromídrico de (3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 17);

Sal do ácido bromídrico de (3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 18);

(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-(4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona (composto 19);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-fenil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 20);

2,6-dicloro-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-sulfonil)-fenol (composto 21);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-trifluorometil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 22-1);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-trifluorometil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 22-2);

Ácido 2,5-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)-benzóico (composto 23);

Éster metílico do ácido [2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)-fenóxi]-acético (composto 24);

(7-bromo-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-metanona (composto 25);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-fluoro-4-hidróxi-fenil)-metanona (composto 26);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 27-1);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 27-2);

(3,5-difluoro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b]-[1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 28);

(3,5-difluoro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b]-[1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 29);

(5-cloro-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-metanona (composto 30);

(2,6-dicloro-piridin-4-il)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 31);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(6-hidróxi-piridin-3-il)-metanona (composto 32);

Sal do ácido clorídrico de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 33);

(3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]-oxazin-1-il)-metanona (composto 34);

4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-sulfonil)-fenol (composto 35-1);

2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-sulfonil)-fenol (composto 35-2);

(3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b]-[1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 36);

(3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 37);

(3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 38);

(3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 39);

(3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 40);

(3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]-

oxazin-1-il)-metanona (composto 41);

2-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-1-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-etanona (composto 42);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-metóxi-isoxazol-5-il)-metanona (composto 43);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-hidróxi-isoxazol-5-il)-metanona (composto 44);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 45);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 46);

1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila (composto 47-1);

1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila (composto 47-2);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 48);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 49);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-dimetilamino-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 50);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 51);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-piridin-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 52);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-furan-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 53);

1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-2-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-etanona (composto 54);

- (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-4-oxa-1,9-diaza-fenantren-1-il)-metanona (composto 55);
- 4-[2-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-2-oxo-etil]-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (composto 56);
- 4-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (composto 57);
- (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(6-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 58);
- (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(2,4-diidróxi-pirimidin-5-il)-metanona (composto 59);
- (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(2,6-diidróxi-pirimidin-4-il)-metanona (composto 60);
- (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-isoquinolin-4-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 61);
- (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(6,7-diidro-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-5-il)-metanona (composto 62);
- (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 63);
- (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-fluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 64);
- 4-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-benzotrila (composto 65);
- (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 66);
- 1-{4-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-fenil}-etanona (composto 67);
- (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(5-metóxi-piridin-3-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 68);
- (4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-

pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 69);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(1H-indol-4-il)-2,3-diidro-

pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 70);

Sal do ácido sulfúrico de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 71);

Sal de (2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)-fenolato de sódio (composto 72);

Sal de (2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)-fenolato de potássio (composto 73);

Sal do ácido trifluoroacético de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 74); e

1-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-pirrolidin-2-ona (composto 75).

[0034] Os nomes dos compostos descritos acima estão de acordo com o método de nomenclatura (AutoNom version 2,1) usando as estruturas fornecidas pela CS ChemDraw Ultra software da CambridgeSoft.

[0035] Como aqui usado, o termo “não substituído ou substituído” se refere a condição não substituída, ou condição substituída com uma ou mais substituintes apropriados, por exemplo, tais como hidróxi; oxo (=O); alquila ou haloalquila C₁-C₆; alcóxi ou haloalcóxi C₁-C₆; alcanóila ou haloalcanóila C₁-C₆; halogênio; ciano; nitro; amino; mono- ou di-alquilamino (C₁-C₆); grupo do ácido carboxílico; alquenila C₂-C₇; alquinila C₂-C₇; hidroxialquila C₁-C₆; fenila; grupo do ácido fosfórico; N-óxido; amida; alquilamida C₁-C₆; aldeído; ácido hidroxâmico; alquilsulfeto C₁-C₆; alquiltioxo C₁-C₆; alquilsulfonila C₁-C₆; oximealquila C₁-C₆; aminoalquila C₁-C₆; alquilcarbonilalquila C₃-C₈; alcóxicarbonila C₂-C₇; alcanoilóxi C₂-C₇ ou outros.

[0036] A menos que de outro modo mencionado, o substituinte alquila como aqui indicado e o resíduo alquila em outros substituintes (por

exemplo, alcóxi) como aqui indicado pode ser linear ou ramificado. Além disso, halogênio inclui flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodo (I).

[0037] O composto da Fórmula I de acordo com a presente invenção pode ser um racemato. O racemato pode ser separado em cada isômero através de métodos de separação convencionais, por exemplo, um método usando uma cromatografia de coluna geral enchida com gel de sílica de fase normal (Merk, 0,040~0,063 mm e 0,063~0,200 mm), uma cromatografia de coluna geral enchida com gel de sílica de amina (cromatorex, 100~200 malhas) ou uma cromatografia de coluna para fracionamento pressurizado enchida na fase reversa (Young-rin, SDV 30 plus) com o solvente correspondente, preferivelmente solvente misturado de hexano, acetato de etila, diclorometano e metanol para fase normal e mistura de água e acetonitrila para fase reversa.

[0038] O composto da Fórmula I de acordo com a presente invenção também pode formar sais farmacologicamente aceitáveis. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem os sais de adição de ácido preparados pelos ácidos que formam sais de adição de ácido não tóxicos contendo um ânion farmacologicamente aceitável, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, etc.; ácidos de carbono orgânicos tais como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético ou ácido trifluoroacético, ácido glucônico, ácido benzóico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, etc.; e ácidos sulfônicos tais como ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico ou ácido naftalenossulfônico. Sais com metal alcalino tais como sódio, potássio ou outros também são incluídos. Além disso, os sais com outros ácido ou bases que são convencionalmente usados em um campo da técnica que diz respeito ao derivado de amidina aromático ou derivado de lactama, podem ser incluídos. Estes são preparados de acordo com processos convencionalmente

conhecidos.

[0039] O composto da presente invenção é útil como um inibidor, especificamente um inibidor seletivo, de recaptação de ácido úrico através do transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1).

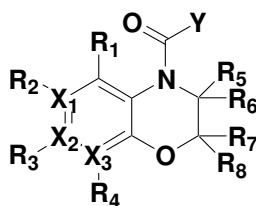
[0040] Os compostos da presente invenção tendo a estrutura da Fórmula I acima podem ser preparados de acordo com os métodos descritos abaixo. Portanto, é outro objetivo da presente invenção fornecer os métodos para preparar o composto da Fórmula I.

[0041] De maneira mais concreta, o composto da Fórmula I pode ser obtido através de cada um dos Métodos de Preparação de 1 a 5 explicados abaixo, mas não são limitado a estes.

Método de Preparação 1

[0042] O seguinte composto da Fórmula II que é um composto da Fórmula I em que L é -C(=O)-, pode ser preparado através de um método que compreende as etapas de: reduzir o composto da Fórmula VII para obter o composto da Fórmula VI; ciclizar o composto obtido da Fórmula VI com o composto da Fórmula V para obter o composto da Fórmula IV; e ligar com peptídeo o composto da Fórmula IV obtido com o composto da Fórmula III.

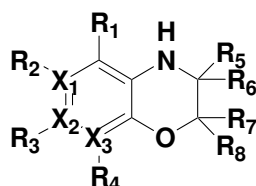
[Fórmula II]



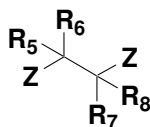
[Fórmula III]



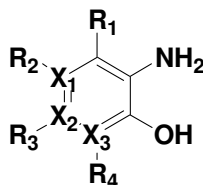
[Fórmula IV]



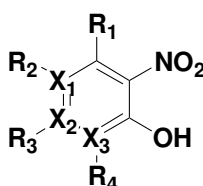
[Fórmula V]



[Fórmula VI]



[Fórmula VII]



[0043] Nas Fórmulas II a VII acima, X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ e Y são os mesmos como a Fórmula I mencionada acima, e Z representa um grupo de partida reativo, preferivelmente hidróxi ou halogênio.

[0044] O Método de Preparação 1 é explicado em detalhes abaixo.

[0045] Os compostos da Fórmulas VI e VII usados como materiais de partida podem ser preparados de acordo com o método descrito em JOC. 60, 1995, 5721-5725, ou são comercialmente disponíveis de indústrias de reagentes químicos tais como Sigma Aldrich, Merck, etc.

[0046] A redução do composto da Fórmula VII para obter o composto da Fórmula VI é realizada de acordo com métodos sintéticos conhecidos na presença de solvente adequado, catalisador de redução e gás de hidrogênio. O solvente não é particularmente limitado mas exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como

acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, acetonitrila, etc. Uma mistura solvente de dois ou mais solventes como descrito acima também pode ser usada. Metanol, acetato de etila e tetraidrofurano são particularmente preferível como o solvente para esta reação. Os agentes de redução usados nesta reação incluem catalisadores de redução gerais tais como paládio no carbono ativo (5 % em p/p), paládio no carbono ativo (10 % em p/p), hidróxido de paládio em carbono ativo (10 % em p/p), e níquel de Raney, etc. Paládio no carbono ativo (10 % em p/p) é preferível para esta reação. A reação pode ser realizada para o tempo entre 1 hora e 24 horas, preferivelmente por cerca de 18 horas, na temperatura entre 0°C e temperatura ambiente, preferivelmente na temperatura ambiente, sob pressão de hidrogênio entre pressão atmosférica e 3 atm, preferivelmente sob pressão atmosférica de hidrogênio, mas não limitado a estes.

[0047] Na etapa seguinte, a reação de ciclização do composto da Fórmula VI obtido de acordo com o método acima é realizada através de métodos sintéticos conhecidos na presença do solvente adequado, o composto da Fórmula V e base. O solvente não é particularmente limitado mas exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; os solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, acetonitrila, etc. Uma mistura solvente de dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. Acetonitrila e N,N-dimetil formamida são particularmente preferíveis

como o solvente para esta reação. Os exemplos da base usada na reação incluem bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, 4-metilaminopiridina, 4-metilmorfolina, piperazina, N-metilpiperazina, etc.; hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, etc.; hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de célio, etc.; e metal hidrogeno carbonatos alcalinos tais como hidrogeno carbonato de sódio, hidrogeno carbonato de potássio, etc. Carbonato de potássio é preferível para esta reação. A reação de ciclização é realizada por o tempo entre 1 hora e 24 horas, preferivelmente por cerca de 18 horas, na temperatura ambiente ou condição de refluxo dependendo do solvente usado, preferivelmente entre a temperatura ambiente e 150°C. Mais preferivelmente condição de 100°C em um solvente de N,N-dimetil formamida.

[0048] Além disso, os compostos da Fórmula IV podem ser preparados à partir de outro intermediário dependendo da estrutura do composto da Fórmula V. Por exemplo, no caso da estrutura de cetona em que R₇ e R₈ formam carbonila (-C(=O)-), os compostos da Fórmula IV podem ser preparados através de uma reação de redução usando o solvente e agente de redução apropriados. O solvente não é particularmente limitado, mas exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, acetonitrila, etc. Um solvente de mistura de

dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. Tetraidrofurano, diclorometano, éter dimetílico e tolueno são particularmente preferíveis como o solvente para esta reação. Os Exemplos de agente de redução incluem alumínio hidreto de lítio, boroidreto de sódio, diborano, alumínio hidreto de diisobutila, complexo de borano-tetraidrofurano, bis(2-metoxietóxi)alumínio hidreto de sódio (Red-Al), boroidreto de tetra-n-butil amônio, etc. Preferivelmente, alumínio hidreto de lítio ou boroidreto de tetra-n-butil amônio são usados. A reação inicia a 0°C, e também é realizada na temperatura entre 0°C e 150°C, preferivelmente entre a temperatura ambiente e 50°C, para o tempo entre 10 minutos e 10 horas, preferivelmente por cerca de 2 horas para obter um composto da Fórmula IV em que R₇ e R₈ são reduzidos.

[0049] Além disso, os compostos da Fórmula IV, que são substituídos por R₁, R₂, R₃ e R₄, podem ser preparados à partir da reação de ligação do ácido arilborônico ou ácido vinilborônico comercialmente disponíveis das indústrias de reagentes químicos tais como Sigma Aldrich, Merck, etc. na presença de catalisador metálico. O solvente não é particularmente limitado mas os exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, acetonitrila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. Uma mistura de acetonitrila e água é particularmente preferível como o solvente para esta reação. Os exemplos do catalisador metálico usado

nesta reação incluem acetato de paládio, tetrakis(trifenilfosfina) paládio, tris(dibenzilideno acetona) dipaládio, dicloreto de paládio, (1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno) dicloreto de paládio, bis(trifenilfosfina) cloreto de paládio, etc. O acetato de paládio é particularmente preferível para esta reação. Os exemplos de bases usadas nesta reação incluem as bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, 4-metilaminopiridina, 4-metilmorfolina, piperazina, N-metilpiperazina, etc.; hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, etc.; hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, etc.; hidrogeno carbonatos de metal alcalino tais como hidrogeno carbonato de sódio, hidrogeno carbonato de potássio, etc.; e fosfato de potássio. O carbonato de potássio e fosfato de potássio são preferíveis para esta reação. A reação também pode ser realizada na temperatura entre temperatura ambiente e 180°C, preferivelmente entre temperatura ambiente e 100°C, para o tempo entre 1 hora e 24 horas, preferivelmente por cerca de 18 horas para obter outro composto dentro da Fórmula IV em que o substituinte como mencionado acima é introduzido em R₁, R₂, R₃, R₄.

[0050] Na etapa seguinte, o composto da Fórmula II é obtido pela reação de condensação do composto da Fórmula IV com o intermediário formado à partir do composto da Fórmula III usando o agente de halogenação geral, preferivelmente cloreto de oxalila ou cloreto de tionila a este ou pela formação de uma ligação peptídica do composto da Fórmula IV com o composto da Fórmula III usando reagentes de ligação peptídica tal como HATU, HBTU, BOP, PyBOP, sal de ácido clorídrico de EDC, TBTU, HOBT, DEPBT, CDI, etc. Em um solvente tal como N,N-dimetil acetamida, diclorometano, tetraidrofurano. Na reação com o produto de reação formado à partir do composto da Fórmula III adicionando-se o agente de halogenação

geral a este, a base orgânica pode ser selecionada de acordo com o composto da Fórmula III e neste caso, a reação é realizada sob uma condição básica usando-se preferivelmente trietilamina. O solvente não é particularmente limitado mas os exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, acetonitrila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais solventes como descrito acima também pode ser usado. Diclorometano e N,N-dimetil acetamida são particularmente preferíveis como o solvente para esta reação. Os exemplos de base usados nesta reação incluem as bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, 4-metilaminopiridina, 4-metilmorfolina, piperazina, N-metilpiperazina, etc.; hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, etc.; hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc.; e hidrogeno carbonatos de metais alcalinos tais como hidrogeno carbonato de sódio, hidrogeno carbonato de potássio, etc. A trietilamina é preferível para esta reação. A reação sob uma condição básica é realizada pelo tempo entre 10 minutos e 10 horas, preferivelmente por cerca de 2 horas, na temperatura entre 0°C e 60°C, preferivelmente na temperatura ambiente. A reação sem condição básica é realizada pelo tempo entre 1 hora e 24 horas, preferivelmente por cerca de 18 horas. A reação inicia a 0°C e é novamente realizada na temperatura entre a temperatura ambiente e 60°C,

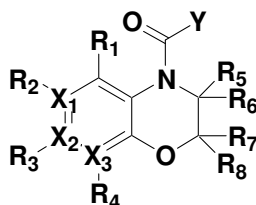
preferivelmente na temperatura ambiente.

[0051] O Método de Preparação do composto da Fórmula II como mencionado acima será explicado em detalhes nos Exemplos.

Método de Preparação 2

[0052] O composto da Fórmula II também pode ser preparado através de um método que compreende as etapas de: halogenar o composto da Fórmula VII para obter o composto da Fórmula X e depois reagir o composto da Fórmula X obtido com o composto da Fórmula IX para obter o composto da Fórmula VIII, ou realizar uma reação de Mitsunobu do composto da Fórmula VII e do composto da Fórmula IX para obter composto da Fórmula VIII; ciclizar o composto obtido da Fórmula VIII para obter composto da Fórmula IV; e realizar a reação peptídica de ligação do composto obtido da Fórmula IV com composto da Fórmula III.

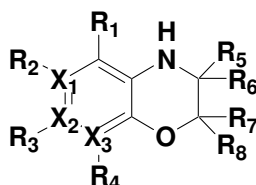
[Fórmula II]



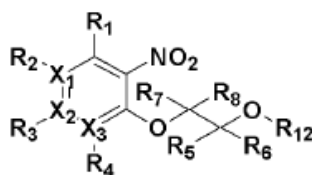
[Fórmula III]



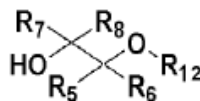
[Fórmula IV]



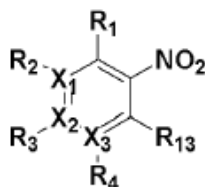
[Fórmula VIII]



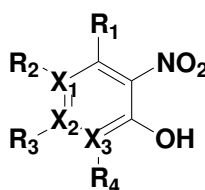
[Fórmula IX]



[Fórmula X]



[Fórmula VII]



[0053] Nas Fórmulas de II a X acima, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e Y são os mesmos como definidos como mencionado na Fórmula I acima; R_{12} é um substituinte que não de hidrogênio, preferivelmente alquila C_1 - C_4 , mais preferivelmente metila ou etila; e R_{13} representa um grupo de partida, preferivelmente halogênio.

[0054] O Método de Preparação 2 é explicado em detalhes abaixo.

[0055] Os compostos da Fórmulas VII e IX usados como materiais de partida são comercialmente disponíveis das indústrias de reagentes químicos tais como Sigma Aldrich, Merck, etc.

[0056] A reação de halogenação dos composto da Fórmula VII para obter o composto da Fórmula X é realizada de acordo com os métodos sintéticos conhecidos na presença de solvente adequado, e halogenando o agente. O solvente não é particularmente limitado mas exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como

metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, acetonitrila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais solventes como descrito acima também pode ser usado. A acetonitrila é particularmente preferível como o solvente para esta reação. Os exemplos do agente de halogenação usados nesta reação incluem os agentes de halogenação gerais tais como oxiclreto de fósforo, oxibrometo de fósforo, pentaclreto de fósforo ou pentabrometo de fósforo, etc. O oxiclreto de fósforo é preferível para esta reação. A reação pode ser realizada pelo tempo entre cerca de 2 horas e cerca de 6 horas sob uma condição de aquecimento na temperatura entre 80°C e 100°C, mas não limitado a estes.

[0057] Na etapa seguinte, o composto da Fórmula X é realizada uma reação de substituição com o composto da Fórmula IX de acordo com os métodos sintéticos conhecidos na presença do solvente e base adequados. O solvente não é particularmente limitado mas os exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetraclreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, acetonitrila, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. O tetraidrofurano e o éter dietílico são particularmente preferíveis como o solvente para esta reação. Os exemplos da base usada nesta reação incluem as bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, 4-metilaminopiridina, 4-

metilmorfolina, piperazina, N-metilpiperazina, etc.; hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, etc.; hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de célio, etc.; e hidrogeno carbonatos de metais alcalinos tais como hidrogeno carbonato de sódio, hidrogeno carbonato de potássio, etc. O hidreto de sódio é preferível para esta reação. A reação de substituição é realizada pelo tempo entre cerca de 1 hora e cerca de 6 horas na temperatura ambiente, preferivelmente por cerca de 1 hora na temperatura ambiente, para obter o composto da Fórmula VIII substituído com composto da Fórmula IX.

[0058] Em uma maneira diferente, o composto da Fórmula VIII pode ser preparado realizando-se uma reação de condensação de Mitsunobu geralmente conhecida entre o composto da Fórmula VII e composto da Fórmula IX, não submetendo o composto da Fórmula X. Como o reagente de condensação, trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietila (DEAD) podem ser convencionalmente usados, mas não limitado a estes. Os reagentes modificados à partir destes também podem ser usados. O solvente não é particularmente limitado mas os exemplo destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, acetonitrila, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. Tetraidrofurano e éter dietílico são

particularmente preferíveis como o solvente para esta reação. A reação de condensação é realizada pelo tempo entre cerca de 6 horas e cerca de 18 horas a 0°C ou temperatura ambiente, preferivelmente por cerca de 6 horas na temperatura ambiente.

[0059] Na etapa seguinte, para o composto da Fórmula VIII obtido de acordo com o método acima, uma reação de ciclização é realizada de acordo com os métodos sintéticos conhecidos na presença do solvente adequado, agente de redução do grupo nitro e ácido. O solvente não é particularmente limitado mas os exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, acetonitrila, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. A solução ácida de ácido clorídrico concentrado, ácido acético ou outros ácidos, solução de amônia aquosa, metanol e tolueno são particularmente preferíveis como o solvente para esta reação. Os exemplos do agente de redução incluem os catalisadores de redução gerais tais como tetracloreto de estanho, ferro, zinco, paládio no carbono ativo (5 % em p/p), paládio no carbono ativo (10 % em p/p), hidróxido de paládio em carbono ativo (10 % em p/p), Níquel de Raney, etc. Tetracloreto de estanho é particularmente preferível para esta reação. A reação de ciclização é realizada pelo tempo entre cerca de 1 hora e cerca de 6 horas sob uma condição de aquecimento da temperatura entre 80°C e 100°C, preferivelmente por cerca de 1 hora sob uma condição de aquecimento de 80°C, para obter o composto

ciclizado da Fórmula IV.

[0060] A partir do composto obtido da Fórmula IV, outro composto dentro da Fórmula IV pode ser preparado realizando-se uma reação apropriada, por exemplo, uma reação de redução usando o solvente e agente de redução apropriados no caso da estrutura de cetona em que R₇ e R₈, juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados, formam carbonila (-C(=O)-). O solvente não é particularmente limitado mas os exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, acetonitrila, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. Tetraidrofurano, diclorometano, éter dimetílico e tolueno são particularmente preferíveis como o solvente para esta reação. Os exemplos do agente de redução incluem alumínio hidreto de lítio, boroidreto de sódio, diborano, alumínio hidreto de diisobutila, complexo de borano-tetraidrofurano, alumínio hidreto de bis(2-metoxietóxi) de sódio (Red-Al), boroidreto de tetra-n-butil amônio, etc. Preferivelmente, alumínio hidreto de lítio ou boroidreto de tetra-n-butil amônio são usados. A reação inicia a 0°C, e é novamente realizada na temperatura entre 0°C e 150°C, preferivelmente entre a temperatura ambiente e 50°C, pelo tempo entre 10 minutos e 10 horas, preferivelmente por cerca de 2 horas para obter um composto da Fórmula IV em que R₇ e R₈ são reduzidos.

[0061] Se necessário, os compostos da Fórmula IV, que são substituídos por R₁, R₂, R₃ e R₄, podem ser preparados à partir da reação de

ligação de ácido arilborônico comercialmente disponível ou ácido vinilborônico das indústrias de reagentes químicos tais como Sigma Aldrich, Merck, etc. na presença de catalisador metálico. O solvente não é particularmente limitado mas os exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, acetonitrila, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. Uma mistura de acetonitrila e água é particularmente preferível como o solvente para esta reação. Os exemplos do catalisador metálico usado nesta reação incluem acetato de paládio, tetrakis(trifenilfosfina)paládio, tris(dibenzilideno acetona) dipaládio, dicloreto de paládio, (1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno) dicloreto de paládio, bis(trifenilfosfina) cloreto de paládio, etc. o acetato de paládio é particularmente preferível para esta reação. Os exemplos de base usados nesta reação incluem bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, 4-metilaminopiridina, 4-metilmorfolina, piperazina, N-metilpiperazina, etc.; hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, etc.; hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de célio, etc.; hidrogeno carbonatos de metais alcalinos tais como hidrogeno carbonato de sódio, hidrogeno carbonato de potássio, etc.; e fosfato de potássio. Carbonato de potássio e fosfato de potássio são preferíveis para esta reação. A reação

também pode ser realizada na temperatura entre a temperatura ambiente e 180°C, preferivelmente entre a temperatura ambiente e 100°C, pelo tempo entre 1 hora e 24 horas, preferivelmente por cerca de 18 horas para obter outro composto dentro da Fórmula IV em que o substituinte como mencionado acima é introduzido em R₁, R₂, R₃, R₄.

[0062] Na etapa seguinte, o composto da Fórmula II é obtido através da reação de condensação do composto da Fórmula IV com o intermediário formado à partir do composto da Fórmula III usando o agente de halogenação geral, preferivelmente cloreto de oxalila ou cloreto de tionila a este ou através da formação de ligação peptídica do composto da Fórmula IV com o composto da Fórmula III usando os reagentes de ligação peptídica tais como HATU, HBTU, BOP, PyBOP, sal de ácido clorídrico de EDC, TBTU, HOBT, DEPBT, CDI, etc. Em um solvente tal como N,N-dimetil acetamida, diclorometano, tetraidrofurano. Na reação com o produto de reação formado à partir do composto da Fórmula III adicionando-se o agente de halogenação geral a este, a base orgânica pode ser selecionada de acordo com o composto da Fórmula III e neste caso, a reação é realizada sob condição básica usando-se preferivelmente trietilamina. O solvente não é particularmente limitado mas os exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, acetonitrila, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. Diclorometano e N,N-dimetil acetamida são particularmente

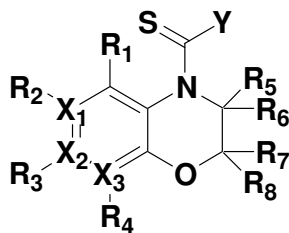
preferíveis como o solvente para esta reação. Os exemplos de base usada nesta reação incluem as bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, 4-metilaminopiridina, 4-metilmorfolina, piperazina, N-metilpiperazina, etc.; hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, etc.; hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, etc.; e hidrogeno carbonatos de metais alcalinos tais como hidrogeno carbonato de sódio, hidrogeno carbonato de potássio, etc. A trietilamina é preferível para esta reação. A reação sob condições básicas é realizada pelo tempo entre 10 minutos e 10 horas, preferivelmente por cerca de 2 horas, na temperatura entre 0°C e 60°C, preferivelmente na temperatura ambiente. A reação sem condição básica é realizada pelo tempo entre 1 hora e 24 horas, preferivelmente por cerca de 18 horas. A reação inicia a 0°C e é novamente conduzida na temperatura entre temperatura ambiente e 60°C, preferivelmente na temperatura ambiente.

[0063] O Método de Preparação do composto da Fórmula II como mencionado acima será explicado em detalhes nos Exemplos abaixo.

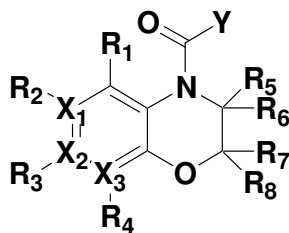
Método de Preparação 3

[0064] O seguinte composto da Fórmula XI que é um composto da Fórmula I em que L é -C(=S)-, pode ser preparado à partir do composto da Fórmula II reagindo-se com um reagente de Lawesson.

[Fórmula XI]



[Fórmula II]



[0065] Nas Fórmulas II e XI acima, X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ e Y são os mesmos como definido como mencionado na Fórmula I acima.

[0066] O Método de Preparação 3 é explicado em detalhes abaixo.

[0067] O composto da Fórmula II usando como material de partida pode ser preparado pelo menos método como descrito acima, e o composto obtido da Fórmula II pode ser reagido em um solvente com reagente de Lawesson comercialmente disponível da Sigma Aldrich, Merck, etc. Para preparar o composto da Fórmula XI.

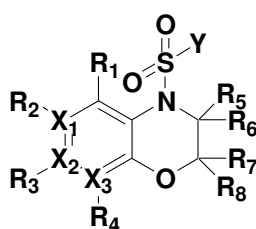
[0068] O solvente não é particularmente limitado mas os exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, acetonitrila, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. O tetraidrofurano e tolueno são particularmente preferíveis como o solvente para esta reação. A reação é realizada, por exemplo, pelo tempo entre 1 hora e 24 horas na temperatura entre 0°C e 150°C, preferivelmente por cerca de 18 horas a cerca de 120°C, para obter composto da Fórmula XI.

[0069] O Método de Preparação da composto da Fórmula XI como mencionado acima será explicado em detalhes nos Exemplos.

Método de Preparação 4

[0070] O seguinte composto da Fórmula XII que é um composto da Fórmula I em que L é $-S(=O)_2-$, pode ser preparado à partir da reação de formação de sulfonamida do composto da Fórmula IV com o composto da Fórmula XIII na presença de uma base.

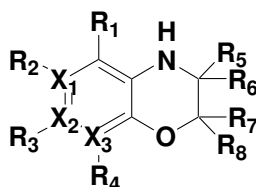
[Fórmula XII]



[Fórmula XIII]



[Fórmula IV]



[0071] Nas Fórmulas IV, XII e XIII acima, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e Y os mesmos como mencionados na Fórmula I acima; e Z representa um grupo de partida, preferivelmente halogênio.

[0072] O Método de Preparação 4 é explicado em detalhes abaixo.

[0073] O composto da Fórmula IV usado como material de partida pode ser preparado pelo mesmo método como descrito acima, e o composto obtido da Fórmula IV pode ser usado na reação de formação de sulfonamida com o composto da Fórmula XIII comercialmente disponível da Sigma Aldrich, Merck, etc. em um solvente na presença de uma base, para preparar o composto da Fórmula XII.

[0074] O solvente não é particularmente limitado mas os exemplos

destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, acetonitrila, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. Diclorometano e tetraidrofurano são particularmente preferíveis como o solvente para esta reação. Os exemplos de bases usadas nesta reação incluem as bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, 4-metilaminopiridina, 4-metilmorfolina, piperazina, N-metilpiperazina, etc.; hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, etc.; hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de célio, etc.; e hidrogeno carbonatos de metais alcalinos tais como hidrogeno carbonato de sódio, hidrogeno carbonato de potássio, etc. Trietilamina é preferível para esta reação. A reação de formação de sulfonamida é realizada pelo tempo entre cerca de 10 minutos e cerca de 8 horas na temperatura entre 0°C e 60°C, preferivelmente por cerca de 2 horas na temperatura ambiente, para obter composto da Fórmula XII.

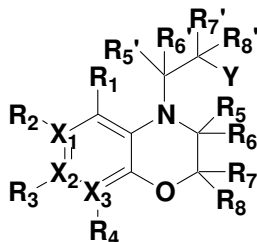
[0075] O Método de Preparação da composto da Fórmula XII como mencionado acima será explicado em detalhes nos Exemplos.

Método de Preparação 5

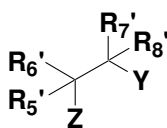
[0076] O seguinte composto da Fórmula XIV que é um composto da Fórmula I em que L é alquilcarbonila ou carbonilalquila, pode ser preparado à

partir do composto da Fórmula IV alquilando-se a Fórmula com o composto da Fórmula XV na presença de uma base.

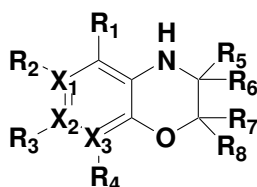
[Fórmula XIV]



[Fórmula XV]



[Fórmula IV]



[0077] Nas Fórmulas IV a XV acima, X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ e Y são os mesmos como mencionado na Fórmula I acima; Z representa um grupo de partida, preferivelmente halogênio; e cada um dos R₅' , R₆' , R₇' e R₈' pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; não substituído ou substituído alquila C₁-C₆; não substituído ou substituído haloalquila C₁-C₆; alcóxi C₁-C₆ não substituído ou substituído; haloalcóxi C₁-C₆ não substituído ou substituído; alcanoíla C₂-C₇ não substituído ou substituído; halogênio; fenila não substituído ou substituído; ciano; nitro; amino; e um grupo do ácido carboxílico; ou R₅' e R₆' juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O) ou grupo tioxo (C=S), ou R₇' e R₈' juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O) ou grupo tioxo (C=S).

[0078] O Método de Preparação 5 é explicado em detalhes abaixo.

[0079] O composto da Fórmula IV usado como material de partida

pode ser preparado pelo mesmo método como descrito acima, e o composto obtido da Fórmula IV pode ser submetido a uma reação de alquilação em um solvente na presença de uma base com o composto da Fórmula XV que é preparado pelos métodos sintéticos conhecidos ou adquiridos da Sigma Aldrich, Merck, etc. para preparar o composto da Fórmula XIV.

[0080] O solvente não é particularmente limitado, mas os exemplos destes preferivelmente incluem os solventes de éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; solventes de hidrocarboneto tais como benzeno, tolueno, hexano, xileno, etc.; solventes halogenados de hidrocarboneto tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; solventes de álcool tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, etc.; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de metila, acetato de butila, etc.; e solventes polares tais como acetona, acetonitrila, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetila, etc. Um solvente de mistura de dois ou mais dos solventes como descrito acima também pode ser usado. Diclorometano e tetraidrofurano são particularmente preferíveis como o solvente para esta reação. Os exemplos da base usada nesta reação incluem as bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, 4-metilaminopiridina, 4-metilmorfolina, piperazina, N-metilpiperazina, etc.; hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, etc.; hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de célio, etc.; e hidrogeno carbonatos de metais alcalinos tais como hidrogeno carbonato de sódio, hidrogeno carbonato de potássio, etc. Trietilamina é preferível para esta reação. A reação de alquilação é realizada pelo tempo entre cerca de 10 minutos e cerca de 8 horas na temperatura entre 0°C e 60°C, preferivelmente por cerca de 2 horas na temperatura ambiente, para obter o composto da

Fórmula XIV.

[0081] O Método de Preparação da composto da Fórmula XIV como mencionado acima será explicado em detalhes nos Exemplos.

[0082] O composto da Fórmula I da invenção como explicado acima tem uma forte atividade inibidora no transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1). A composição farmacêutica contendo o composto da Fórmula I ou racemato, isômero estereoquímico ou sal farmacêuticamente aceitável deste como um ingrediente ativo pode ser preparado usando uma suspensão em combinação com um carreador, excipiente, receptor, aglutinante, estabilizador, e outros aditivos farmacêuticamente aceitáveis geralmente usados na formulação.

[0083] Além disso, quando a composição farmacêutica da invenção é preparada na forma de uma injeção, um tampão farmacêuticamente aceitável, auxiliador de dissolução, e/ou isotonar podem ser misturados com o composto da Fórmula I da invenção ou racemato, isômero estereoquímico ou sal farmacêuticamente aceitáveis deste.

[0084] A composição farmacêutica da invenção tem uma forte atividade na inibição do transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1) e deste modo é útil para o tratamento ou profilaxia da hiperuricemia; doença de gota tal como artrite gotosa aguda, artrite gotosa crônica, tofo ou nefrose de gota; nefrite; deficiência renal crônica; nefrolitíase; uremia; urolitíase; doenças associadas com ácido úrico tais como hiperlipidemia, doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, infarto cerebral, doença cerebrovascular, diabetes ou hipertensão; e outros.

[0085] A composição farmacêutica da invenção pode ser preparada nas formas da formulação farmacêutica adequada para a administração oral ou parenteral. A formulação farmacêutica pode ser administrada oralmente na forma de pó, grânulo, tablete, pílula, cápsula, xarope ou suspensão, ou administração parenteral por intermédio da injeção tal como injeção

intravenosa ou intramuscular usando-se solução, emulsão ou suspensão desta.

[0086] O tempo de administração e dosagem pode ser adequadamente determinado, dependendo dos casos individuais levando em consideração o sintoma, idade, sexo, peso corporal, e forma de dosagem. Para os adultos, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser administrada em uma quantidade de 0,1~2.000 mg, preferivelmente 1~200 mg por dia, em uma dose única ou doses múltiplas, mas não limitando a estes.

[Efeito Vantajoso]

[0087] Os novos compostos derivados de heterociclo da invenção tem uma atividade de inibição forte para o transportador do ânion de urato humano 1 (hURAT1), nenhuma interação de medicamento-medicamento ao citocromo P450 (CYP450) e uma seletividade entre os transportadores orgânicos de ânions, e podem ser administrados com uma dosagem menor e um menor tempo de administração visto que estes têm uma solubilidade e estabilidade metabólica maiores de modo a mostrar farmacocinéticos vantajosos, como comparado com o inibidor convencional da atividade de hURAT1. Como um resultado da análise e comparação farmacocinética com um medicamento convencional de benzbromarona e um composto divulgado na WO2006/057460 usando-se modelo animal tal como camundongo, rato e macaco, os compostos derivados de heterociclo da invenção mostraram efeitos superiores. Além disso, em experiências de excreção urinária de medicamentos, os compostos derivados de heterociclo da invenção mostraram resultados superiores, através dos quais foi confirmado que a liberação de medicamento ao rim é fácil.

[0088] Portanto, o novo composto derivado de heterociclo da invenção e uma composição farmacêutica contendo a Fórmula I pode mostrar efeitos superiores aos medicamentos convencionais no tratamento ou profilaxia da hiperuricemia, artrite gotosa aguda, artrite gotosa crônica, tofo, nefrose de gota, nefrite, deficiência renal crônica, nefrolitíase, uremia,

urolitíase e complicações indicadas ser acompanhadas com o aumento do ácido úrico no sangue tal como hiperlipidemia, doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, arteriosclerose, infarto cerebral, doença cerebrovascular, diabetes, hipertensão ou outros.

[Formas de realização para realizar a invenção]

[0089] O seguinte explicará os métodos de Preparação da Fórmula I da invenção em maiores detalhes com referência aos seguintes exemplos e experiências. Contudo, a invenção não é limitada a invenção dos compostos descritos nos seguintes exemplos. Além disso, os Métodos de Preparação dos intermediários são mostrados como Exemplos de Síntese dos Intermediários.

[0090] Os nomes dos compostos descritos nos seguintes exemplos estão de acordo com o método de nomenclatura (AutoNom version 2,1) usando as estruturas fornecidas pela CS ChemDraw Ultra software da CambridgeSoft.

Exemplo 1)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 1)

a) Síntese de 3-amino-piridin-2-ol

[0091] Em um frasco de 500 ml, 3-nitro-piridin-2-ol (1 g, 71,4 mmol) foi dissolvido em metanol (200 ml), e depois foi adicionado 10 % de paládio em carbono ativo (100 mg, 10 p/p %). A mistura de reação foi agitada por 3 horas sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente. A solução de reação resultante foi filtrada em celite e depois evaporada sob pressão reduzida para obter um sólido branco (800 mg, rendimento quantitativo).

[0092] $^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 6,78 - 6,73$ (m, 2H), 6,23 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H).

[0093] MS(ESI); 111,1($\text{M}^+ + 1$).

b) Síntese de 1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

[0094] Em um frasco de 20 ml equipado com um dispositivo de

refluxo, 3-amino-piridin-2-ol (300 mg, 2,72 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (27 ml). À solução de reação foi adicionado cloreto de cloroacetila (0,24 ml, 3,0 mmol) às gotas na temperatura ambiente, seguido por carbonato de potássio (940 mg, 6,80 mmol). A mistura foi aquecida a 100°C por 15 horas. Após o término da reação, acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado água e depois a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter sólido branco (113 mg, 28 %).

[0095] ¹H-RMN(CD₃OD, 300 MHz); δ = 7,79 (dd, J = 5,0Hz, 1,5Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6Hz, 1,9Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,6Hz, 5,0Hz, 1H), 4,82(s, 2H).

[0096] MS(ESI); 151,1(M⁺+1).

c) Síntese de 2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[0097] 1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (113 mg, 0,75 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (3,5 ml) e depois resfriado até 0°C. 1,0 M de Alumino hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (1,5 ml, 1,5 mmol) foi adicionado a este às gotas. Após agitar por 2 horas na temperatura ambiente, 0,1 ml de água, 0,2 ml de uma solução aquosa a 10 % de hidróxido de sódio, e 0,3 ml de água foram adicionados nesta ordem sob agitação. Após filtrar os precipitados, o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter um líquido incolor(90 mg, 88 %).

[0098] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 7,35 (dd, J=5,0Hz, 1,9Hz, 1H), 6,86 (dd, J=7,6Hz, 1,5Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,6Hz, 4,6Hz, 1H), 6,00 (s,1H), 4,23 (m, 2H), 3,25 (m, 2H).

[0099] MS(ESI); 136,9(M⁺+1).

d) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanone

[00100] Ácido 3,5-dibromo-4-hidróxi-benzóico (65 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil acetamida (1,5 ml) e depois resfriado até -5°C. Cloreto de tionila (0,024 ml, 0,33 mmol) foi adicionado a este e agitado a -5°C por 30 minutos. 2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina dissolvido em N,N-dimetil acetamida (0,7 ml) foi adicionado a este e depois agitado a -5°C por 20 minutos, e subseqüentemente agitado na temperatura ambiente por 15 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano, e depois a camada orgânica (extraída) combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de n-hexano:acetato de etila = 1:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido amarelo claro (28 mg, 31 %).

[00101] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 10,58 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 4,6Hz, 1,5Hz, 1H), 7,81 - 7,55 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 8,0Hz, 4,6Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,87 (m, 2H).

[00102] MS(ESI); 412,9(M⁺+1).

Exemplo 2)

Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 2)

a) Síntese de 3-amino-piridin-4-ol

[00103] Em um frasco de 1000 ml, 3-nitro-piridin-4-ol (11,6g, 82,8 mmol) foi dissolvido em metanol (800 ml), e depois foi adicionado paládio no carbono ativo a 10 % (1,2 g, 10 % p/p). A mistura de reação foi agitada por 3 horas sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente. A solução de reação resultante foi filtrada em celite e depois evaporada sob pressão reduzida para obter um sólido branco (9,4 g, rendimento quantitativo).

[00104] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 7,34 (dd, J = 6,5Hz, 1,5Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,5Hz, 1H), 5,99 (d, J = 6,5Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,90 - 2,90 (br s, 1H).

[00105] MS(ESI); 111,1(M⁺+1).

b) Síntese de 4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

[00106] Em um frasco de 500 ml equipado com um dispositivo de refluxo, 3-amino-piridin-4-ol (7,8 g, 71 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil formamida (350 ml). À solução de reação foi adicionado cloreto de cloroacetila (6,2 ml, 78 mmol) às gotas na temperatura ambiente e depois agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. Carbonato de potássio (24 g, 177 mmol) foi adicionado a este e a mistura foi aquecida até 100°C por 40 horas. Após o término da reação, água foi adicionada a esta. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através da recristalização dos solventes de acetato de etila e n-hexano para obter um sólido branco (5,6 g, 53 %).

[00107] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 10,90 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 6,96 (d, J = 5,3Hz, 1H), 4,71 (s, 2H).

[00108] MS(ESI); 150,8(M⁺+1).

c) Síntese de 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina

[00109] 4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (4,3 g, 28 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (140 ml) e depois resfriado até 0°C. 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (57 ml, 57 mmol) foi adicionado a este às gotas. Após agitar por 2 horas na temperatura ambiente, 1,4 ml de água, 2,8 ml de uma solução aquosa a 10 % de hidróxido de sódio, e 4,2 ml de água foram adicionados nesta ordem sob agitação. Após filtrar os precipitados, o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um líquido incolor (3,5 g, 91 %).

[00110] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7,89$ (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,3Hz, 1H), 6,67 (d, J = 5,3Hz, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,25 - 3,80 (br s, 1H), 3,42 (m, 2H).

[00111] MS(ESI); 136,8(M^+ +1).

d) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona

[00112] A um frasco de 10 ml, 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (100 mg, 0,73 mmol) e cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (240 mg, 0,73 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,51 ml, 3,7 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 5 horas. Após neutralizar com solução 1N de ácido clorídrico, a mistura foi extraída com diclorometano e a camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol=20:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 2 como um sólido branco (190 mg, 61 %).

[00113] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,30$ (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,87 (d, J = 5,3Hz, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).

[00114] MS(ESI); 426,8(M^+ +1).

Exemplo 3)

Síntese de sal do ácido (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona bromídrico (composto 3)

[00115] A um frasco de 20 ml, (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (310 mg, 0,72 mmol) obtido no exemplo 2 foi dissolvido em diclorometano, e depois resfriado até 0°C. 1,0 M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (4,3 ml, 4,3 mmol) foi adicionado a este e depois agitado até 0°C por 10 horas. O sólido resultante

através da adição de n-hexano foi filtrado e coletado, e purificado através da recristalização de metanol para obter o composto alvo 3 como um sólido branco (130 mg, 43 %).

[00116] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 9,02$ (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 6,5Hz), 7,82 (s, 2H), 7,53 (d, 1H, J = 6,5Hz), 4,57 (m, 2H), 3,99 (m, 2H).

[00117] MS(ESI); 412,8(M^++1).

[00118] Análise Elementar: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HBr}$ C, 34,47; H, 2,26; N, 5,63

Exemplo 4)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido-[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 4)

[00119] O sal de ácido (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona bromídrico (45 mg, 0,091 mmol) obtido no exemplo 3 foi adicionado à água (5 ml) e neutralizado (pH = 7) usando-se uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, e depois extraído com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi recristalizado a partir de diclorometano e n-hexano para obter o composto alvo 4 como um sólido branco (20 mg, 53 %).

[00120] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 10,63$ (br s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,74 (d, J = 5,1Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,95 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,37 - 4,40 (m, 2H), 3,90 - 3,92 (m, 2H).

[00121] MS(ESI): 412,8(M^++1).

[00122] Análise elementar: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ C, 40,83; H, 2,46; N, 6,52

Exemplo 5)

Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 5)

a) Síntese de 2,2-dimetil-N-piridin-4-il-propionamida

[00123] O 4-piridilamiina (2 g, 21,3 mmol) foi dissolvido em diclorometano (20 ml), e cloreto de pivaloíla (3,1 ml, 25,6 mmol) e trietilamina (8,9 mg, 63,9 mmol) foram adicionados a este nesta ordem na temperatura ambiente às gotas. A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 15 horas e a reação foi extinta adicionando-se água. A camada orgânica foi extraída com acetato de etila, e depois a camada orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada (50 ml), secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano: metanol = 20:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo como um sólido branco (3,6 g, 95 %).

[00124] ^1H -RMN(CDCl_3 , 300MHz); δ = 8,47 (d, J = 6,1Hz, 2H), 7,79 (br s, 1H), 7,52 (d, J = 6,0Hz, 2H), 1,32 (s, 9H).

b) Síntese de N-(3-hidróxi-4-piridinil)-2,2-dimetil-propionamida

[00125] O 2,2-dimetil-N-piridin-4-il-propionamida (1,6 g, 8,977mol) foi dissolvido em tetraidrofurano anidro (20 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e depois resfriado até -78°C , e depois uma solução 2,5M de n-butil lítio (n-BuLi) em n-hexano (9 ml, 22,443 mmol) foi adicionada a este às gotas e depois agitada até 0°C por 2,5 horas até cristais amarelos serem formados. Após resfriar a mistura de reação até -78°C , o trimetilboro (2,5 ml, 22,443 mmol) foi adicionado a esta às gotas por 10 minutos, e a temperatura foi elevada lentamente até 0°C . Após agitar por 2 horas, o ácido acético (1,9 ml) e a solução aquosa 30 % p/p de peróxido de hidrogênio foram adicionados às gotas à solução de reação a 0°C , e depois após agitar por 30 minutos, a água (1 ml) foi adicionada a esta às gotas e depois agitada na temperatura ambiente por 18 horas. A água foi adicionada e a mistura foi evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído usando-se água e isopropanol/clorofórmio 10 %. A camada orgânica combinada foi tratada com carbono ativo e o

filtrado foi lavado com solução salina saturada, secado em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrado e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 20:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (1,16 g, 67 %).

[00126] ^1H -RMN(CDCl_3 , 300MHz); δ = 8,83 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,0Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,0Hz, 1H), 5,30 (br s, 1H), 1,35 (s, 9H).

c) Síntese de 4-amino-3-piridinol

[00127] Na temperatura ambiente, N-(3-hidróxi-4-piridinil)-2,2-dimetil-propionamida (1,15 g, 5,921 mmol) foi colocado em suspensão pela adição às gotas a uma solução 3N de ácido clorídrico. A solução heterogênea foi aquecida até 90°C por 18 horas. A mistura de reação foi resfriada até 0°C e neutralizada adicionando-se uma solução 6N de hidróxido de sódio às gotas, e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol e depois filtrado para remover o subproduto. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para obter um sólido. Novamente, o sólido resultante foi dissolvido em uma solução de etanol, filtrado e evaporado sob pressão reduzida para obter um sólido branco (660 mg, rendimento quantitativo).

[00128] ^1H -RMN(CD_3OD , 300MHz); δ = 7,42 (d, J = 6,1Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,67 (d, J = 6,1Hz, 1H).

d) Síntese de 1H-pirido[3,4-b][1,4]-oxazin-2-ona

[00129] O 4-amino-3-piridinol (650 mg, 5,904 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil formamida anidro (15 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio, e uma solução de cloreto de cloroacetila (0,52 ml, 6,494 mmol) foi adicionada a este às gotas na temperatura ambiente e depois agitada por 30 minutos. Depois, carbonato de potássio (2,0 g, 14,760 mmol) foi adicionado a este às gotas na temperatura ambiente, e a mistura de reação foi aquecida até 100°C por 18 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e

água foi adicionada para extinguir a reação. A camada orgânica foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi lavada com água e a solução salina saturada, secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter um sólido branco. O sólido branco obtido foi recristalizado a partir de acetato de etila e n-hexano para obter um sólido branco (520 mg, 59 %).

[00130] ^1H -RMN(DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 11,05 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,8Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,8Hz, 1H), 4,68 (s, 2H).

[00131] MS(ESI); 150,9(M^+ +1).

e) Síntese de 2,3-diidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]-oxazina

[00132] O 1H-pirido[3,4-b][1,4]-oxazin-2-ona (510 mg, 3,397 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano anidro (20 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e depois resfriado até 0°C. 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (6,8 ml, 6,794 mmol) foi adicionado a este às gotas. A mistura foi agitada por 30 minutos, e a temperatura foi elevada para temperatura ambiente, e depois a mistura foi agitada por 1 hora. Após o término da reação, a mistura foi resfriada até 0°C novamente, e depois água (0,25 ml), solução aquosa a 10 % de hidróxido de sódio (0,5 ml) e água (0,8 ml) foram adicionados a este às gotas nesta ordem, e a solução resultante foi vigorosamente agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O sólido produzido foi filtrado e lavado com um excesso de acetato de etila, e depois o filtrado foi lavado com água e a solução salina saturada, secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter um sólido branco (300 mg, 65 %).

[00133] ^1H -RMN(DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, J = 5,8Hz, 1H), 6,67 (br s, 1H), 6,46 (d, J = 5,8Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,34 (m, 2H).

[00134] MS(ESI); 136,7(M^+ +1)

f) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]

oxazin-1-il)-metanona

[00135] Pelo mesmo método como na etapa d) do Exemplo 2, 2,3-diidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]-oxazina (180 mg, 0,587 mmol) e cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil (193 mg, 0,587 mmol) foram reagidos para obter o composto alvo 5, (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona, como um sólido branco (85 mg, 34 %).

[00136] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,23$ (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,56 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,86 (m, 5H).

[00137] MS(ESI); 426,9($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 6)**Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 6)**

[00138] Pelo mesmo método como no Exemplo 3, (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (60 mg, 0,140 mmol) e solução 1M de tribrometo de boro (0,84 ml, 0,840 mmol) foram reagidos, e depois a mistura de reação foi neutralizada (pH = 7) usando-se uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter um sólido. O sólido obtido foi recristalizado a partir de diclorometano e n-hexano para obter o composto alvo 6, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona, como um sólido branco (28 mg, 48 %).

[00139] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 10,74$ (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,41 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,89 (m, 2H).

[00140] MS(ESI); 412,9($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 7)**Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(6-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-**

b)[1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 7)**a) Síntese de 3-amino-6-metil-piridin-2-ol**

[00141] O 6-hidróxi-5-nitro-2-picolina (500 mg, 3,247 mmol) foi dissolvido em metanol:diclorometano (5:1, 60 ml) e paládio no carbono ativo a 10 % foi adicionado a este lentamente, e depois agitado por 2 horas com adição de gás hidrogênio na temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada usando-se celite e evaporada sob pressão reduzida para obter quantitativamente um sólido branco (400 mg).

[00142] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 11,67$ (br s, 1H), 6,57 (d, J = 7,2Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,2Hz, 1H), 3,20 (br s, 2H), 2,25 (s, 3H).

[00143] MS(ESI); 125,1($\text{M}^+ + 1$).

b) Síntese de 6-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

[00144] Pelo mesmo método como na etapa d) do Exemplo 5, 3-amino-6-metil-piridin-2-ol (400 mg, 3,222 mmol) foi reagido com cloreto de cloroacetila (0,26 ml, 3,222 mmol) para obter o composto alvo, 6-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (230 mg, 44 %).

[00145] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,37$ (s, 1H), 7,10 (d, J = 5,2Hz, 1H), 6,81 (d, J = 5,2Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

[00146] MS(ESI); 165,1($\text{M}^+ + 1$).

c) Síntese de 6-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00147] Pelo mesmo método como na etapa e) do Exemplo 5, 6-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (230 mg, 1,401 mmol) foi reagido com 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (3,0 ml, 3,082 mmol) para obter o composto alvo, 6-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina, como um sólido branco (160 mg, 76 %).

[00148] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 6,79$ (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,5Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

[00149] MS(ESI); 151,1($\text{M}^+ + 1$).

d) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(6-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-

b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00150] Pelo mesmo método como na etapa d) do Exemplo 1, 6-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (50 mg, 0,333 mmol), o cloreto de tionila (53µl, 0,733 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoíla (197 mg, 0,666 mmol) foram reagidos para obter o composto alvo 8, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(6-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona, como um sólido branco (40 mg, 28 %).

[00151] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 10,42(br s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,63 (br s, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,15(s, 3H)

[00152] MS(ESI); 426,9(M⁺+1).

Exemplo 8)**Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,2-dimetil-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 8)**a) Síntese de 3-aminopiridin-4-ol

[00153] Pelo mesmo método como na etapa a) do Exemplo 2, 3-nitropiridin-4-ol (3,0 g, 21 mmol) foi reduzido com paládio no carbono ativo para obter 3-aminopiridin-4-ol (2,4 g, rendimento quantitativo).

[00154] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 7,35(dd, J = 6,9Hz, 1,5Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,5Hz, 1H), 6,00 (d, J = 6,9Hz, 1H), 4,53 (br s, 3H).

[00155] MS(ESI); 111,1(M⁺+1).

b) Síntese de 2,2-dimetil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

[00156] Pelo mesmo método como na etapa b) do Exemplo 2, 3-aminopiridin-4-ol (300 mg, 2,7 mmol) foi reagido com brometo de 2-bromo-2-metil-propioníla (0,37 ml, 3,0 mmol) para obter o 2,2-dimetil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (122 mg, 25 %).

[00157] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 10,84 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,00 (br s, 1H), 6,96 (d, J = 5,4Hz, 1H), 1,44 (s, 6H).

[00158] MS(ESI); 179,0(M⁺+1).

c) Síntese de 2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina

[00159] Pelo mesmo método como na etapa c) do Exemplo 2, 2,2-dimetil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (120 mg, 0,67 mmol) foi reagido com 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (1,4 ml, 1,4 mmol) para obter 2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (110 mg, rendimento quantitativo).

[00160] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7,95$ (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,4Hz, 1H), 6,67 (d, J = 5,7Hz, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,12 (s, 2H), 1,36 (s, 6H).

[00161] MS(ESI); 165,0($\text{M}^+ + 1$).

d) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,2-dimetil-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona

[00162] Pelo mesmo método como na etapa d) do Exemplo 2, 2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (60 mg, 0,36 mmol) foi reagido com cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (120 mg, 0,36 mmol) para obter o composto alvo, (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,2-dimetil-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (73 mg, 44 %).

[00163] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,36$ (br s, 1H), 8,17 (d, J = 5,4Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,83 (d, J = 5,4Hz, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (br s, 2H), 1,4 (s, 6H).

[00164] MS(ESI); 454,9($\text{M}^+ + 1$).

e) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,2-dimetil-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona

[00165] Pelo mesmo método como no Exemplo 6, (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,2-dimetil-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (70 mg, 0,15 mmol) foi reagido com solução 1M de tribrometo de boro (0,9 ml, quantidade em excesso) para obter o composto alvo 8, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,2-dimetil-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (33 mg, 49 %).

[00166] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 10,71$ (br s, 1H), 8,54 (br

s, 1H), 8,11 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,92 (d, J = 5,7Hz, 1H), 3,73 (br s, 2H) 1,26 (s, 6H).

[00167] MS(ESI); 440,9(M⁺+1).

Exemplo 9)

Síntese de (7-ciclopropil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-metanona (composto 9)

a) Síntese de 7-ciclopropil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

[00168] A um frasco de 10 ml, 7-bromo-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (400 mg, 1,746 mmol), ácido ciclopropil borônico (165 mg, 1,921 mmol), acetato de paládio (39,1 mg, 0,174 mmol), tifenilfosfino (91,5 mg, 0,349 mmol) e carbonato de potássio (482,6 mg, 3,492 mmol) foram dissolvidos em um solvente de acetonitrila/água (6/1, 4,2 ml/0,9 ml). A mistura de reação foi agitada por 60 minutos a 100°C usando um dispositivo de microondas (100W). Em seguida resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com solução salina saturada. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano e acetato de etila. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter uma mistura (40 mg, 0,8 %) contendo fosfóxido de trifenila.

[00169] ¹H-RMN(CDCI₃, 300MHz); δ = 8,95 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,8Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,1Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,80-1,87 (m, 1H), 0,64-0,99 (m, 2H), 0,57-0,63 (m, 2H).

b) Síntese de 7-ciclopropil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00170] O 7-ciclopropil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (40 mg, 0,052 mmol) foi dissolvido em 1 ml de tetraidrofurano anidro sob uma atmosfera de nitrogênio e depois resfriado até 0°C. 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (0,1 ml, 0,104 mmol) foi adicionado a

este às gotas e depois agitado na temperatura ambiente por 5 horas. A água (0,3 ml) foi adicionada a este às gotas. A solução resultante foi evaporada sob pressão reduzida para obter uma mistura contendo 7-ciclopropil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina e fosfóxido de trifenila como um sólido branco (10 mg).

c) Síntese de (7-ciclopropil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-metanona

[00171] A um frasco de 10 ml, o 7-ciclopropil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (10 mg, 0,057 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (28 mg, 0,085 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (1,2 ml). Em seguida resfriados até 0°C, trietilamina (0,04 ml, 0,285 mmol) foi adicionado a este e depois agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi neutralizada com solução 1N de ácido clorídrico e extraída com diclorometano, e depois a camada orgânica combinada foi secada em sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de acetato de etila e n-hexano (1:1). As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo como um sólido branco (9,0 mg, 33 %).

[00172] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 7,86 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,43 - 4,47 (m, 2H), 3,95 - 3,97 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,73 - 1,82 (m, 1H), 0,85 - 0,91 (m, 2H), 0,39 - 0,45 (m, 2H).

d) Síntese de (7-ciclopropil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-metanona

[00173] A um frasco de 10 ml, o (7-ciclopropil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-metanona (9,0 mg, 0,019 mmol) foi dissolvido em diclorometano, e depois resfriado até 0°C. 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (0,2 ml*2, 0,203 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 16 horas. O

pH foi ajustado para 6 com 1N de solução de hidróxido de sódio e a mistura de reação foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter sólido. O sólido resultante foi recristalizado a partir de diclorometano para obter sólido branco (6,7 mg, 84 %).

[00174] ^1H -RMN(DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 10,59 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,35 - 4,38 (m, 2H), 3,82 - 3,84 (m, 2H), 1,79 - 1,81 (m, 1H), 0,80 - 0,86 (m, 2H), 0,28 - 0,39 (m, 2H).

[00175] MS(ESI); 452,8 (M^++1).

Exemplo 10)

Síntese de sal de ácido (3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona bromídrico (composto 10)

a) Síntese de (3-cloro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona

[00176] A um frasco de 10 ml, o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (150 mg, 1,102 mmol) e o cloreto de 3-cloro-4-metóxi-benzoíla (249 mg, 1,212 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,77 ml, 5,510 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi neutralizada com 1N de solução de ácido clorídrico e extraída com diclorometano. E a camada orgânica combinada foi secada em sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de acetato de etila. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido cor-marfim (238 mg, 71 %).

[00177] ^1H -RMN(DMSO- d_6); δ = 8,39(br, 1H), 8,07(d, J = 5,7Hz, 1H), 7,66(d, J = 2,3Hz, 1H), 7,55(dd, J = 1,9Hz, 8,4Hz, 1H), 7,23(d, J = 8,4Hz, 1H), 6,95(d, J = 5,7Hz, 1H), 4,40(m, 2H), 3,92(s, 5H).

[00178] MS(ESI); 305(M^++1).

b) Síntese de sal de ácido (3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona bromídrico

[00179] A um frasco de 10 ml, o (3-cloro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (100 mg, 0,328 mmol) foi dissolvido em diclorometano, e depois resfriado até 0°C. 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (2,0 ml, 1,969 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 16 horas. O sólido formado pela adição de solvente de acetato de etila foi filtrado e coletado, e purificado através da recristalização a partir de diclorometano para obter um sólido branco (45 mg, 47 %).

[00180] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 11,03 (br s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,9Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6,5Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,5Hz, 8,4Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,01 (m, 2H).

[00181] MS(ESI); 291,2(M⁺+1).

Exemplo 11)

Síntese de sal de ácido (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona bromídrico (composto 11)

a) Síntese de (3-bromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona

[00182] A uma mistura de 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (50 mg, 0,37 mmol) e ácido 3-bromo-4-metóxi-benzóico (102 mg, 0,44 mmol), oxicloreto de fósforo (2 ml) foi adicionado e agitado até 100° C por 12 horas. A mistura de reação foi resfriada até 0° C, neutralizada com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio até pH de 8 - 9 e extraída com acetato de etila. E depois a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução salina saturada, secada em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de n-hexano:diclorometano =

1:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (38 mg, 51 %).

[00183] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,19$ (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6Hz, 1,9Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).

b) Síntese de sal de ácido (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona bromídrico

[00184] Pelo mesmo método como no Exemplo 3, (3-bromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (30 mg, 0,086 mmol) e solução 1M de tribrometo de boro (0,86 ml, 0,86 mmol) foram reagidos para obter o composto alvo, sal de ácido (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona bromídrico (26 mg, 72 %).

[00185] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11,1$ (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,42 (d, J = 6,5Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,01 (m, 2H).

[00186] MS(ESI); 335,1($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 12)

Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona (composto 12)

a) Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona

[00187] A um frasco de 50 ml, o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (1,0 g, 7,34 mmol) e o cloreto de 3-trifluorometil-4-metóxi-benzoíla (2,1 g, 8,80 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (2,0 ml, 14,68 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 4 horas. À mistura de reação, a água foi adicionada para extinguir a reação e a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada,

secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida.

[00188] O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de acetato de etila:n-hexano = 2:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter sólido amarelo (1,19 g, 80 %).

[00189] ^1H -RMN(CDCl_3 , 300MHz); δ = 8,41 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,7Hz, 2,1Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,7Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (m, 2H).

[00190] MS(ESI); 339,0(M^+ +1).

b) Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona

[00191] A um frasco de 100 ml, o 2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona (1,19 g, 3,52 mmol) foi dissolvido em diclorometano. Em seguida resfriado até 0°C, 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (35,2 ml, 35,2 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 10 horas. O sólido formado pela adição de um solvente de n-hexano e água foi filtrado. O bruto foi purificado através da recristalização a partir de diclorometano para obter um sólido branco. O sólido obtido foi também purificado através de cromatografia preparativa de alta pressão usando um dispositivo Waters LC/MS eluindo um solvente de acetonitrila e água destilada contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético (TFA) para obter o composto como forma de sal de ácido trifluoroacético (TFA). O composto obtido foi lavado com uma solução aquosa a 10 % de hidrogeno carbonato de sódio (NaHCO_3) e extraído com diclorometano. A camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter o composto alvo 12 como um sólido branco (13,52 mg, 1,2 %).

[00192] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 11,34$ (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 7,06 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 6,95 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,93 (m, 2H).

[00193] MS(ESI); 325,0(M^++1).

Exemplo 13)

Síntese de sal de ácido (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona bromídrico (composto 13)

a) Síntese de (3,5-dicloro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona

[00194] A uma mistura de 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (80 mg, 0,58 mmol) e ácido 3,5-dicloro-4-metóxi-benzóico (141 mg, 0,64 mmol), oxicloreto de fósforo (4 ml) foi adicionado e depois agitado a 100°C por 12 horas. A mistura de reação foi resfriada até 0°C e ajustada para pH de 8 - 9 usando-se uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com uma solução salina saturada, secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de n-hexano:acetato de etila = 4:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (107 mg, 54 %).

[00195] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7,67$ (s, 2H), 7,12-6,96 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 5,3\text{Hz}, 9,2\text{Hz}$, 1H), 6,78 (td, $J = 3,1\text{Hz}, 8,8\text{Hz}$, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 5H).

[00196] MS(ESI); 339,0(M^++1).

b) Síntese de sal de ácido (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona bromídrico

[00197] Pelo mesmo método como no Exemplo 3, o (3,5-dicloro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (116 mg, 0,342 mmol) foi reagido com solução 1M de tribrometo de boro (3,42 ml,

3,42 mmol) para obter o composto alvo, sal de ácido (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona bromídrico (65 mg, 67 %).

[00198] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 11,0$ (br s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,5Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,55 (d, J = 6,5Hz, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,00 (m, 2H).

[00199] MS(ESI); 325,0(M^+ +1).

Exemplo 14)

Síntese de (3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il) metanona (composto 14)

a) Síntese de (3-cloro-4-metóxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona

[00200] O oxicloreto de fósforo (3,00 ml), o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (177 mg, 1,30 mmol) e o ácido 3-cloro-4-metóxi-5-nitro benzóico (200 mg, 0,87 mmol) foram adicionados e depois agitados a 95°C por 16 horas. Após o término da reação, a mistura de reação foi despejada dentro da água gelada e neutralizada com uma solução saturada de hidróxido de sódio, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 20:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter sólido amarelo (132 mg, 29 %).

[00201] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,70$ (br s, 1H), 8,16 (d, J = 1,9Hz, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 2H), 6,98 (d, J = 5,3Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (m, 2H).

[00202] MS(ESI); 350,1(M^+ +1).

b) Síntese de (3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona

[00203] A um frasco de 20 ml, o (3-cloro-4-metóxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (132 mg, 0,38 mmol) foi dissolvido em diclorometano e depois resfriado até 0°C. 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (3 ml, 3,00 mmol) foi adicionado a este e depois agitado até 0°C por 10 horas. Após o término da reação, o líquido concentrado foi purificado pelo HPLC. O sólido resultante foi também purificado através da recristalização a partir de etanol para obter o composto alvo 14, (3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona, como um sólido branco (80 mg, 63 %).

[00204] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,45$ (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 2,7Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,7Hz, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,96 (m, 2H).

[00205] MS(ESI); 336,1(M⁺+1).

Exemplo 15)

Síntese de sal de ácido (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona bromídrico (composto 15)

[00206] Pelo mesmo método como no Exemplo 3, o (3,5-dicloro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (114 mg, 0,33 mmol) foi reagido com solução 1M de tribrometo de boro (3,3 ml, 3,3 mmol). O composto alvo, sal de ácido (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona bromídrico, foi purificado através da recristalização a partir de etanol para obter um sólido marrom (19,7 mg, 14 %).

[00207] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,63$ (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,5Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,5Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,98 (m, 2H).

[00208] MS(ESI); 325,1(M⁺+1).

Exemplo 16)

Síntese de sal de ácido (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona bromídrico (composto 16)

[00209] Pelo mesmo método como no Exemplo 3, o (3-bromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (68 mg, 0,19 mmol) foi reagido com solução 1M de tribrometo de boro (1,9 ml, 1,9 mmol). O composto alvo, sal de ácido (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona bromídrico, foi purificado através da recristalização a partir de etanol para obter um sólido marrom (48,6 mg, 60 %).

[00210] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 11,2$ (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,9Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,6Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 1,8Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3Hz, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,98 (m, 2H).

[00211] MS(ESI); 335,1($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 17)

Síntese de sal de ácido (3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona bromídrico (composto 17)

a) Síntese de (3-cloro-4-metóxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00212] A um frasco de 10 ml, o 2,3-diidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina (57 mg, 0,42 mmol) e o cloreto de 3-cloro-4-metóxi-5-nitro-benzoíla (117 mg, 0,47 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida neutralizado com 1N de solução de ácido clorídrico, a mistura de reação foi extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica com um solvente de acetato de etila:n-hexano = 1:2. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido amarelo (118 mg, 81 %).

[00213] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,24$ (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,8Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,0Hz, 1H), 7,61 (d, J =

5,1Hz, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,88 (m, 2H).

b) Síntese de sal de ácido (3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona bromídrico

[00214] A um frasco de 20 ml, o (3-cloro-4-metóxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (109 mg, 0,31 mmol) foi dissolvido em diclorometano e depois resfriado até 0°C. 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (3,1 ml, 3,1 mmol) foi adicionado a este e depois agitado até 0°C por 18 horas. A reação foi extinta usando-se uma pequena quantidade de água e depois evaporada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através da recristalização a partir de metanol para obter um sólido amarelo (67 mg, 52 %).

[00215] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, J = 6,9Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,6Hz, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,99 (m, 2H).

[00216] MS(ESI); 336,0(M⁺+1).

Exemplo 18)

Síntese de sal de ácido (3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona bromídrico (composto 18)

[00217] Pelo mesmo método como no Exemplo 3, o (3-cloro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (100 mg, 0,328 mmol) foi reagido com solução 1M de tribrometo de boro (3,28 ml, 3,28 mmol) para obter o composto alvo, sal de ácido (3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona bromídrico, como um sólido branco (45 mg, 37 %).

[00218] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 11,17 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,4Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,4Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 2,1Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,99 (m, 2H).

[00219] MS(ESI); 291,1(M⁺+1).

Exemplo 19)

Síntese de (2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-(4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona (composto 19)

[00220] Pelo mesmo método como na etapa b) do Exemplo 12, o (2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona (110 mg, 0,325 mmol) foi reagido com solução 1M de tribrometo de boro (3,25 ml, 3,25 mmol) para obter o composto alvo, (2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-(4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona, como um sólido branco (11 mg, 10 %).

[00221] $^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,16$ (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,81(d, J = 1,8Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 1,8Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,98 (m, 2H).

[00222] MS(ESI); 325,1(M^+ +1).

Exemplo 20)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-fenil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 20)

a) Síntese de 7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

[00223] A um frasco de 10 ml equipado com sistema de refluxo, o 7-bromo-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (48 mg, 0,21 mmol), o ácido fenil borônico ($\text{PhB}(\text{OH})_2$, 28 mg, 0,23 mmol), o trifenilfosfina (PPh_3 , 11 mg, 0,04 mmol), o acetato de paládio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5 mg, 0,02 mmol), carbonato de potássio (44 mg, 0,31 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila (1,6 ml) e água (0,4 ml). A mistura foi aquecida até 90°C e depois submetida ao refluxo por 15 horas. A mistura foi evaporada e água foi adicionada, e depois a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 30:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter sólido marrom-pálido (21 mg, 44 %).

[00224] MS(ESI); 227,1(M⁺+1).

b) Síntese de 7-fenil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00225] O 7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (21 mg, 0,09 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (0,5 ml) e depois resfriado até 0°C. 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (0,19 ml, 0,19 mmol) foi adicionado a este às gotas. Após agitar por 5 horas na temperatura ambiente, 0,1 ml de água, 0,2 ml de uma solução aquosa a 10 % de hidróxido de sódio, e 0,3 ml de água foram adicionados nesta ordem sob agitação. Após filtrar os precipitados, o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 40:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter sólido cinza-pálido (10 mg, 50 %).

[00226] MS(ESI); 213,0(M⁺+1).

c) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-fenil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00227] A um frasco de 5 ml, o 7-fenil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (10 mg, 0,05 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (17 mg, 0,05 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,02 ml, 0,14 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 1 hora. Em seguida neutralizado com 1N de solução de ácido clorídrico, a mistura foi extraída com diclorometano e a camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 40:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (14 mg, 59 %).

[00228] MS(ESI); 503,0(M⁺+1).

d) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-fenil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00229] A um frasco de 5 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-fenil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (14 mg, 0,03 mmol) foi dissolvido em diclorometano e depois resfriado até 0°C. 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (0,17 ml, 0,17 mmol) foi adicionado e depois agitada a 0°C por 15 horas. Após o término da reação, água foi adicionada a este e a mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 40:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 20 como um sólido branco (8,7 mg, 64 %).

[00230] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 10,53 (br s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 2,28Hz), 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 5H), 4,45 (m, 2H), 3,92 (m, 2H).

[00231] MS(ESI); 488,9(M⁺+1).

Exemplo 21)

Síntese de 2,6-dicloro-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-sulfonil)-fenol (composto 21)

[00232] A um frasco de 5 ml, o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina(30 mg, 0,220 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (3 ml). O diisopropiletilamina (0,153 ml, 0,878 mmol) foi adicionado e depois agitado a 0°C por 10 minutos, e depois o cloreto de 3,5-dicloro-4-hidróxi-benzenossulfonila (69 mg, 0,264 mmol) foi adicionado a este e depois agitado até 0°C por 1 hora. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:acetato de etila = 1:2. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 21 como

um sólido amarelo claro (2,7 mg, 3,4 %).

[00233] $^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz}); \delta = 8,80$ (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,90 (d, J = 5,3Hz, 1H), 3,86-3,84 (br s, 4H).

[00234] MS(ESI); 361,0(M^++1).

Exemplo 22)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-trifluorometil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 22-2)

a) Síntese de 2-cloro-3-nitro-5-trifluorometil-piridina

[00235] Em um frasco de 25 ml, o 3-nitro-5-trifluorometil-piridin-2-ol (300 mg, 1,44 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (4,5 ml), e depois oxicloreto de fósforo (0,4 ml, 4,33 mmol) e cloreto de benziltrimetil amônio (164 mg, 0,721 mmol) foram adicionados a este. A mistura foi agitada por 3 horas a 80°C. Após o término da reação, água foi adicionado a este e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter um sólido branco (300 mg, 92 %).

[00236] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz}); \delta = 9,21$ (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

b) Síntese do éster metílico do ácido (3-nitro-5-trifluorometil-piridin-2-ilóxi)-acético

[00237] Em um frasco de 10 ml, éster metílico do ácido hidroxiacético (0,4 ml, 0,53 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (1,5 ml), e depois hidreto de sódio (23 mg, 0,57 mmol) foi adicionado a este. Após 40 minutos, o 2-cloro-3-nitro-5-trifluorometil-piridina (100 mg, 0,44 mmol) foi adicionado e depois agitado por 2 horas na temperatura ambiente. Após o término da reação, a água foi adicionada a este e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de n-hexano:acetato de etila = 9:1. As frações contendo o produto foram

coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (84 mg, 68 %).

[00238] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,95$ (s, 1H) , 8,92 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

c) Síntese de 7-trifluorometil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

[00239] Em um frasco de 10 ml, o éster metílico do ácido (3-nitro-5-trifluorometil-piridin-2-ilóxi)-acético (84 mg, 0,30 mmol) foi dissolvido em ácido clorídrico concentrado (1,5 ml) e depois tetracloreto de estanho (227 mg, 1,2 mmol) foi adicionado a este. A mistura foi agitada por 30 minutos a 80°C. Após o término da reação, a água foi adicionada a este na temperatura ambiente e a mistura foi extraída com um solvente de metanol: diclorometano = 1:9. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de metanol:diclorometano = 1:50. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (40 mg, 62 %).

[00240] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 11,1$ (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,91 (s, 2H).

[00241] MS(ESI); 219(M^++1).

d) Síntese de 7-trifluorometil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00242] Em um frasco de 5 ml, o 7-trifluorometil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (60 mg, 0,28 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (1,0 ml), e depois 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (0,33 ml, 0,33 mmol) foi adicionado a este às gotas e agitado por 1 hora a 0°C. A água e a solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio foram adicionadas e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de metanol:diclorometano = 1:50. As frações contendo o produto foram

coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (29 mg, 52 %).

[00243] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 7,69$ (br s, $J = 2,29\text{Hz}$, 1H), 7,10 (br s, $J = 2,29\text{Hz}$, 1H), 6,48 - 6,54 (m, 1H), 4,31 - 4,37 (m, 2H), 3,33 - 3,39 (m, 2H).

[00244] MS(ESI); 205(M^++1).

e) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-trifluorometil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 22-1)

[00245] Em um frasco de 5 ml, o 7-trifluorometil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (27 mg, 0,23 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (65 mg, 0,20 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (0,6 ml), e depois trietilamina (0,55 ml, 0,33 mmol) foi adicionado a este às gotas a 0°C. Após agitar por 4 horas na temperatura ambiente, a água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de metanol:diclorometano = 1:100. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (64 mg, 98 %).

[00246] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,37$ (s, 2H), 7,91 (s, 2H), 4,46 - 4,53 (m, 2H), 3,86 - 3,92 (m, 2H), 3,84 (s, 3H).

[00247] MS(ESI); 494,8(M^++1).

f) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-trifluorometil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 22-2).

[00248] Em um frasco de 5 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-trifluorometil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (30 mg, 0,061 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil formamida (0,3 ml), e depois lítio brometo (10 mg, 0,12 mmol) e piperazina (7,8 mg, 0,091 mmol) foram adicionados a este. Após agitar por 1 hora, o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo foi neutralizado com água e 1N

de ácido clorídrico. O sólido resultante foi filtrado para obter o composto alvo 22-2 como um sólido branco (25 mg, 86 %).

[00249] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 10,7$ (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 4,45 - 4,50 (m, 2H), 3,86 - 3,93 (m, 2H).

[00250] MS(ESI); 480,8($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 23)

Síntese de ácido 2,5-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)-benzóico (composto 23)

[00251] Em um frasco de 20 ml, o ácido 2,5-dibromo-tereftálico (100 mg, 0,31 mmol) e o N,N-dimetil formamida (3 gotas) foram dissolvidos em cloreto de tionila (2 ml). Após agitar por 2 horas a 80°C, a mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada. Dicloreto de 2,5-dibromo-tereftalóico bruto (112 mg, 0,31 mmol) foi dissolvido em diclorometano (6 ml) e foi adicionado ao 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (20,9 mg, 0,15 mmol) dissolvido em diclorometano (1 ml). Trietilamina (3 gotas) foram lentamente adicionadas a este e agitadas na temperatura ambiente por 16 horas. Após o término da reação, o resíduo foi purificado através de LC/Massa preparativo para obter o composto alvo 23, isto é., ácido 2,5-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)-benzóico, como um sólido branco (23 mg, 5 %).

[00252] $^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 9,70$ (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,83 (d, J = 12,6Hz, 2H), 7,58 (d, J = 6,9Hz, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,12 - 3,88 (m, 2H).

[00253] MS(ESI); 440,9($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 24)

Síntese de éster metílico do ácido [2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)-fenóxi]-acético (composto 24)

[00254] Em um frasco de 25 ml, o (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (100 mg, 0,24 mmol) foi

dissolvido em N,N-dimetil formamida (2,4 ml), e carbonato de potássio (37 mg, 0,266 mmol) foi adicionado a este às gotas na temperatura ambiente. Após agitar na temperatura ambiente por 10 minutos, bromo-acetato de metila foi adicionado às gotas e depois agitado por 40 minutos na temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada em celite e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 20:1 para obter o composto alvo 24 como uma espuma branca (48 mg, 41,0 %).

[00255] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{, 300MHz)}$; $\delta = 8,63$ (br s, 1H), 8,11(d, J = 5,7Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,97 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,42 - 4,37 (m, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H).

[00256] MS(ESI); 484,9 (M^++1).

Exemplo 25)

Síntese de (7-bromo-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-metanona (composto 25)

a) Síntese de 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00257] A um frasco de 10 ml, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (100 mg, 0,436 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (1,0 ml). À mistura de reação, 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (0,524 ml, 0,524 mmol) foi adicionado às gotas a 0°C, e depois agitada por 20 minutos. Após o término da reação adicionando-se água à mistura de reação, a camada orgânica foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de diclorometano e éter diisopropílico para obter um sólido branco (63 mg, 67 %).

[00258] $^1\text{H-RMN(CDCl}_3\text{, 300MHz)}$; $\delta = 7,38$ (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,1Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,25 (m, 2H).

[00259] MS(ESI); 215(M^++1).

b) Síntese de (7-bromo-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-metanona

[00260] A um frasco de 10 ml, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (37 mg, 0,172 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (113 mg, 0,344 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (0,5 ml). Trietilamina (0,120 ml, 0,860 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 1 hora. Após o término da reação adiciona-se água à mistura de reação, a camada orgânica foi extraída com diclorometano e a camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, secada em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:acetato de etila:n-hexano = 1:2:5. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (55 mg, 63 %).

[00261] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 4,41 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (m, 2H).

[00262] MS(ESI); 504,8(M⁺+1).

c) Síntese de (7-bromo-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-metanona

[00263] A um frasco de 100 ml, o (7-bromo-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-metanona (55 mg, 0,108 mmol) foi dissolvido em diclorometano e depois resfriado até 0°C. 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (1,63 ml, 1,63 mmol) foi adicionado a este e agitado na temperatura ambiente por 10 horas. O n-hexano e a água foram adicionados e o sólido resultante foi filtrado. E depois o bruto foi purificado através da recristalização a partir de diclorometano para obter um sólido branco como sal TFA. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano e depois lavado com solução aquosa a 10 % de hidrogeno carbonato de sódio, água e solução salina saturada. A camada orgânica

combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter o composto alvo 25 como um sólido branco (16,6 mg, 31 %).

[00264] ^1H -RMN(CDCl_3 , 300MHz); δ = 10,66 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,83 (m, 2H).

[00265] MS(ESI); 490,7(M^+ +1).

Exemplo 26)

Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-fluoro-4-hidróxi-fenil)-metanona (composto 26)

a) Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-fluoro-4-metóxi-fenil)-metanona

[00266] Em um frasco de 10 ml, o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (50 mg, 0,441 mmol) e o cloreto de 3-fluoro-4-metóxi-benzoíla (125 mg, 0,661 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,77 ml, 1,288 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida neutralizada com solução 1N de ácido clorídrico, a mistura foi extraída com diclorometano e a camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de acetato de etila. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (42,1 mg, 33 %).

[00267] ^1H -RMN(CDCl_3 , 300MHz); δ = 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,27 (d, J = 3,8Hz, 1H), 6,92 - 6,98 (m, 1H), 6,85 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,43 - 4,46 (m, 2H), 4,02 - 4,05 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

[00268] MS(ESI); 289,1(M^+ +1).

b) Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-fluoro-4-hidróxi-fenil)-metanona

[00269] Em um frasco de 10 ml, (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-

4-il)-(3-fluoro-4-metóxi-fenil)-metanona (30 mg, 0,104 mmol) foi dissolvido em diclorometano e a mistura foi resfriada até 0°C. 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (1,25 ml, 1,25 mmol) foi adicionado a esta e agitado na temperatura ambiente por 10 horas. O n-hexano e a água foram adicionados e depois filtrado para obter um sólido. O sólido resultante foi purificado através de LC-Massa preparativo usando TFA a 0,05 % em acetonitrila e TFA a 0,05 % em solvente de água. As frações contendo o produto foram coletadas e ajustadas para pH 6 a 7 com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi evaporada sob pressão reduzida para obter o composto alvo 26 como um sólido branco (9 mg, 28 %).

[00270] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{, 300MHz)}$; δ = 8,37 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,39 (d, J = 11,8Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 4,36 - 4,39 (m, 2H), 3,93 - 3,90 (m, 2H).

[00271] MS(ESI); 275,2(M^+ +1).

Exemplo 27)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 27-2)

a) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 27-1)

[00272] Em um frasco de 10 ml, o 7-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (79 mg, 0,52 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (259 mg, 0,79 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (2 ml). Trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida neutralizado com uma solução 1N de ácido clorídrico, a mistura foi extraída com diclorometano e a camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de metanol:diclorometano =

1:30. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (210 mg, 90 %).

[00273] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,25$ (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,5Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,45 - 4,42 (m, 2H), 3,95 - 3,91 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

[00274] MS(ESI); 439,9($\text{M}^+ + 1$).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 27-2)

[00275] Em um frasco de 5 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (100 mg, 0,23 mmol), brometo de lítio (39 mg, 0,45 mmol), piperazina (30 mg, 0,35 mmol) e o N,N-dimetil formamida (1 ml) foram adicionados e depois agitados a 100°C por 30 minutos. Brometo de lítio (39 mg, 0,45 mmol) foi também adicionado a este e depois agitado a 100°C por 1 hora. Brometo de lítio (39 mg, 0,45 mmol) foi também adicionado a este e depois agitado por 1 hora. Após neutralização com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio até pH 8 a 9, a mistura foi ajustada para pH 6 novamente usando-se 1N de ácido clorídrico. O sólido formado foi filtrado. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de metanol:diclorometano = 1:30. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 27-2 como um sólido branco (74 mg, 76 %).

[00276] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 10,61$ (br s, 1H), 7,77-7,75 (m, 4H), 4,35 - 4,32 (m, 2H), 3,85 - 3,82 (m, 2H), 2,15 (s, 3H).

[00277] MS(ESI); 426,8($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 28)

Síntese de (3,5-difluoro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 28)

[00278] Em um frasco de 10 ml, o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-

b][1,4]oxazina (60 mg, 0,44 mmol) e o cloreto de 3,5-difluoro-4-metóxi-benzoíla (120 mg, 0,572 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (1 ml). Trietilamina (0,080 ml, 0,57 mmol) foi adicionado a este e agitado na temperatura ambiente por 1 hora. Após o término da reação adicionou-se água à mistura de reação, a camada orgânica foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, secada em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:acetato de etila:n-hexano = 1:2:5. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 28 como um sólido branco (102 mg, 76 %).

[00279] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,17$ (br s, 1H), 8,14 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,2Hz, 2H), 6,85(d, J = 5,7Hz, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (m, 2H).

[00280] MS(ESI); 307,2($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 29)

Síntese de (3,5-difluoro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 29).

[00281] Em um frasco de 10 ml, o (3,5-difluoro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (50 g, 0,163 mmol), brometo de lítio (57 mg, 0,65 mmol) e piperazina (21 mg, 0,24 mmol) foram dissolvidos com N,N-dimetil formamida, e agitados a 100°C por 3 horas. Após o término da reação adicionou-se água às gotas, a mistura foi ajustada a uma condição ácida fraca (pH = 6) usando-se 1N de ácido clorídrico, e o sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada e acetato de etila. O sólido resultante foi recristalizado a partir de metanol para obter o composto alvo 29, isto é, 3,5-difluoro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (31 mg, 65 %).

[00282] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 10,9$ (br s, 1H), 8,45 (br s,

1H), 8,01 (m, 1H), 7,81 (d, J = 7,2Hz, 2H), 6,95 (d, J = 5,34 Hz, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,91 (m, 2H).

[00283] MS(ESI); 293,1 (M⁺+1).

Exemplo 30)

Síntese de (5-cloro-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-metanona (composto 30)

a) Síntese de (5-cloro-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-metanona

[00284] Em um frasco de 50 ml equipado com um dispositivo de refluxo, 5-cloro-3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (890 mg, 5,22 mmol) foi dissolvido em éter butílico (20 ml), e hidreto de sódio a 60 % em óleo mineral (250 mg, 6,26 mmol) foi adicionado e agitado a 125°C por 3,5 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (2,06 g, 6,26 mmol) foi adicionado a este e depois agitado a 125°C por 24 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com metanol e seco sob pressão reduzida para obter um sólido branco (1,2 g, 50 %).

[00285] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 8,09 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 6,86 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 2H), 4,02 - 3,82 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).

[00286] MS(ESI); 461(M⁺+1).

b) Síntese de (5-cloro-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-metanona

[00287] Em um frasco de 5 ml equipado com um dispositivo de refluxo, o (5-cloro-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-metanona (48 mg, 0,1 mmol) foi dissolvido em dicloroetano (0,5 ml) e clorofórmio (0,5 ml). 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (1 ml, 1 mmol) foi adicionado a este às gotas na temperatura

ambiente. A mistura de reação foi agitada a 45°C por 18 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente, o metanol (1 ml) foi adicionado e depois agitado na temperatura ambiente por 10 minutos. Após evaporar sob pressão reduzida, o diclorometano foi adicionado e depois agitado. A mistura de reação foi filtrada para obter o composto alvo 30 como um sólido branco (24 mg, 54 %).

[00288] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 10,80$ (br s, 1H), 8,06 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,04 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,55 - 4,16 (m, 2H), 4,04 - 3,91 (m, 2H).

[00289] MS(ESI); 447,0(M⁺+1).

Exemplo 31)

Síntese de (2,6-dicloro-piridin-4-il)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 31)

[00290] Em um frasco de 25 ml, ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (100 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em cloreto de tionila (0,76 ml), e uma quantidade catalítica de N,N-dimetil formamida foi adicionado a este e depois agitado por 4 horas sob refluxo. O cloreto de tionila foi removido sob pressão reduzida, e 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (78 mg, 0,57 mmol) e piridina (0,13 ml) foram adicionados ao frasco de reação e dissolvidos em N,N-dimetil acetamida (2,6 ml) e depois agitados na temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi secada em sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de n-hexano:acetato de etila = 2:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 31 como um sólido amarelo (116 mg, 72 %).

[00291] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 9,18$ (br s, 1H), 8,15 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 6,99 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,55 - 4,25 (m, 2H), 3,94 - 3,86 (m, 2H).

[00292] MS(ESI); 310,1 (M⁺+1).

Exemplo 32)**Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(6-hidróxi-piridin-3-il)-metanona (composto 32)**

[00293] Em um frasco de 25 ml, o ácido 6-hidróxi-nicotínico (102 mg, 0,73 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil acetamida (2,7 ml) e depois resfriado até -15°C. O cloreto de tionila (0,06 ml) foi adicionado a este e a temperatura foi lentamente elevada até -5°C e depois agitada a -5°C por 30 minutos. A mistura foi resfriada novamente até -15°C e depois o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (100 mg, 0,73 mmol) e carbonato de potássio (127 mg, 0,82 mmol) foram adicionados a este e agitados por 10 minutos. A temperatura foi elevada até temperatura ambiente e depois agitados por 14 horas. O acetato de etila foi adicionado à mistura de reação, e a mistura foi neutralizada com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 50:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 32 como um sólido branco (86 mg, 45 %).

[00294] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 12,0 (br s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,7Hz, 9,3Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,7Hz, 1H), 6,34 (d, J = 9,3Hz, 1H), 4,45 - 4,25 (m, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 2H).

[00295] MS(ESI); 258,1 (M⁺+1).

Exemplo 33)**Síntese de sal do ácido clorídrico (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 33)**

[00296] Em um frasco de 25 ml, o (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (510 mg, 1,23 mmol) e tetraidrofurano (40 ml) foram adicionados e agitados a 75°C por 20 minutos.

4,0M de ácido clorídrico dissolvido em 1,4-dioxano (0,34 ml, 1,36 mmol) foi adicionado a este às gotas e depois agitado a 75°C por 10 minutos. A mistura de reação foi filtrada no estado quente sem resfriamento e lavada com éter, e o sólido resultante foi seco sob vácuo a 60°C por 12 horas para obter o composto alvo 33 como um sólido branco (520 mg, 93,7 %).

[00297] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,88$ (s, 1H), 8,36 (d, J = 6,4Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,39 (d, J = 6,3Hz, 1H), 4,54 - 4,51 (m, 2H), 3,98 - 3,95 (m, 2H).

[00298] MS(ESI); 413,1 (M^++1).

Exemplo 34)

Síntese de (3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 34)

a) Síntese de (3-cloro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00299] Em um frasco de 10 ml, 2,3-diidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina (60 mg, 0,441 mmol) e cloreto de 3-cloro-4-metóxi-benzoíla (108 mg, 0,529 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (3 ml). Trietilamina (0,12 ml, 0,881 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Após neutralizar com solução 1N de ácido clorídrico, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de acetato de etila:n-hexano = 1:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (134 mg, 99,8 %).

[00300] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,28$ (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,3Hz, 8,8Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,3Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8Hz, 1H), 4,41 - 4,38 (m, 2H), 4,01 - 3,98 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).

[00301] MS(ESI); 305,1(M⁺+1).

b) Síntese de (3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00302] Em um frasco de 10 ml, o (3-cloro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (134 mg, 0,441 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 ml), e a mistura foi resfriada até 0°C. 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (2,2 ml, 2,2 mmol) foi adicionado a este e agitado na temperatura ambiente por 16 horas. Após neutralizar com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio para pH 8 a 9, a mistura foi ajustada para pH 6 novamente usando-se 1N de ácido clorídrico e extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi lavada com uma solução salina saturada e seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de metanol:diclorometano = 1:20. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o um composto alvo 34 como um sólido branco (65 mg, 50,9 %).

[00303] ¹H-RMN(CD₃OD, 300MHz); δ = 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,9Hz, 8,8Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,7Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,00 (m, 2H).

[00304] MS(ESI); 291,1(M⁺+1).

Exemplo 35)

Síntese de 2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-sulfonil)-fenol (composto 35-2)

a) Síntese de 4-(4-metóxi-benzenesulfonil)-3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina

[00305] Em um frasco de 25 ml, o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (370 mg, 2,72 mmol) e o cloreto de 4-metóxi-benzenossulfonila (618 mg, 2,99 mmol) foram dissolvidos em diclorometano

(10 ml). Trietilamina (0,45 ml, 3,23 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Após neutralizar com solução 1N de ácido clorídrico, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter sólido verde-pálido (700 mg, 84,1 %).

[00306] ^1H -RMN(DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 8,98 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 6,96 - 6,91 (m, 2H), 6,75 (d, J = 5,7Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 7H).

[00307] MS(ESI); 307($\text{M}^+ + 1$).

b) Síntese de 4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-sulfonil)-fenol (composto 35-1)

[00308] Em um frasco de 100 ml, o 4-(4-metóxi-benzenossulfonila)-3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (699 mg, 2,282 mmol) foi dissolvido em diclorometano (30 ml) e a mistura foi resfriada até 0°C. 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (11,4 ml, 11,4 mmol) foi adicionado a este e agitado na temperatura ambiente por 16 horas. Após neutralizar com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio para pH 8 a 9, a mistura foi ajustada para pH 6 novamente usando-se 1N de ácido clorídrico e extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi lavada com uma solução salina saturada e seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de metanol:diclorometano = 1:20. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (375 mg, 56,2 %).

[00309] ^1H -RMN(DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 10,80 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 6,91 - 6,87 (m, 3H), 3,85 -

3,82 (m, 2H), 3,75 - 3,72 (m, 2H).

[00310] MS(ESI); 293,1(M⁺+1).

c) Síntese de 2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-sulfonil)-fenol

[00311] Em um frasco de 25 ml, o 4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-sulfonil)-fenol (364 mg, 1,25 mmol) e o metanol (7 ml) foram adicionados e a temperatura foi ajustada a -25°C. O 1,3-dibromo-5,5`-dimetilidantoína (20,4 mg, 0,07 mmol) dissolvido em metanol (1 ml) foi adicionado a este às gotas a -25°C. Após agitar a -25°C por 30 minutos, o 1,3-dibromo-5,5`-dimetilidantoína (20,4 mg, 0,07 mmol) dissolvido em metanol (1 ml) foi também adicionado a este às gotas a -25°C. Após o término da reação, a água (10 ml) foi adicionada a este e a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução salina saturada e seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de metanol:diclorometano = 1:20. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido verde-pálido. O sólido resultante foi recristalizado a partir de éter dietílico para obter o composto alvo 35-2 como um sólido branco (392 mg, 69,9 %).

[00312] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 8,78 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,03 (d, J = 5,7Hz, 1H), 3,93 (s, 4H).

[00313] MS(ESI); 448,7(M⁺+1).

Exemplo 36)

Síntese de (3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 36)

a) Síntese de (3-cloro-4-metóxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00314] Em um frasco de 10 ml, o 2,3-diidro-1H-pirido[3,4-

b][1,4]oxazina (96,2 mg, 0,706 mmol) e o cloreto de 3-cloro-4-metóxi-5-nitro-benzoíla (194 mg, 0,777 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (3 ml). Trietilamina (0,15 ml, 1,059 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Após neutralizar com uma solução 1N de ácido clorídrico, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de acetato de etila:n-hexano = 1:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido amarelo (206 mg, 83,4 %).

[00315] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,33$ (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,01 - 3,98 (m, 2H).

b) Síntese de (3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00316] Em um frasco de 25 ml, o (3-cloro-4-metóxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (176 mg, 0,441 mmol), o cloreto de lítio (42,7 mg, 1,006 mmol), piperazina (65 mg, 0,755 mmol) e o N,N-dimetil formamida (5 ml) foram adicionados e agitados a 100°C por 30 minutos. O cloreto de lítio (42,7 mg, 1,006 mmol) foi também adicionado a este e depois agitado a 100°C por 2 horas. Após neutralizar com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio para pH 8 a 9, a mistura foi ajustada para pH 6 novamente usando-se 1N de ácido clorídrico para formar um sólido. O sólido resultante foi filtrado e recristalizado a partir de metanol e tetraidrofurano para obter o composto alvo 36 como sólido amarelo (153 mg, 91 %).

[00317] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,38$ (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,40 - 4,36 (m, 2H), 3,96 - 3,93 (m, 2H).

[00318] MS(ESI); 336,0(M⁺+1).

Exemplo 37)

Síntese de (3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 37)

[00319] Em um frasco de 25 ml, o (3-cloro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (223 mg, 0,73 mmol) foi dissolvido em diclorometano, e a mistura foi resfriada até 0°C. 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (3,65 ml, 3,65 mmol) foi adicionado a este e agitado na temperatura ambiente por 16 horas. O solvente de n-hexano foi adicionado a este e o sólido formado foi filtrado. O sólido resultante foi dissolvido em metanol e concentrado. Após adicionar e dissolver em água, a mistura foi ajustada para pH 6 com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e depois extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de diclorometano e n-hexano para obter o composto alvo 37 como um sólido branco (80 mg, 38 %).

[00320] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 10,92 (br s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,05 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4Hz, 2,3Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,3Hz, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,91 (m, 2H).

[00321] MS(ESI); 291,2(M⁺+1).

Exemplo 38)

Síntese de (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 38)

[00322] Pelo mesmo método como no Exemplo 3, o (3-bromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (296 mg, 0,85 mmol) e solução 1M de tribrometo de boro (4,25 ml, 4,25 mmol) foram reagidos para obter o composto alvo 38, isto é, (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (256 mg, 89 %).

[00323] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,37$ (br s, 1H), 8,05 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0Hz, 1,9Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,01 (m, 2H).

[00324] MS(ESI); 335,1(M^+ +1).

Exemplo 39)

Síntese de (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 39)

[00325] Em um frasco de 25 ml, o (3,5-dicloro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (344 mg, 1,0 mmol), o cloreto de lítio (219 mg, 6 mmol) e piperazina (105 mg, 1,2 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil formamida. Após agitar a 100°C por 2 horas, a água foi adicionada para extinguir a reação. A mistura foi ajustada para pH 6 usando-se 1N de ácido clorídrico, e o sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada e éter. O sólido resultante foi recristalizado a partir de diclorometano e n-hexano para obter o composto alvo 39, isto é, (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (48 mg, 16 %).

[00326] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,43$ (br s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,95 (d, J = 5,3Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,90 (m, 2H).

[00327] MS(ESI); 325,0(M^+ +1).

Exemplo 40)

Síntese de (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 40)

[00328] Pelo mesmo método como no Exemplo 3, o (3-bromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (200 mg, 0,58 mmol) e solução 1M de tribrometo de boro (2,9 ml, 2,9 mmol) foram reagidos para obter o composto alvo 40, isto é, (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona, como sólido bege (95 mg, 49 %).

[00329] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 11,1$ (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 7,77 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,4\text{Hz}$, $1,9\text{Hz}$, 1H), 7,32 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 7,01 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,90 (m, 2H).

[00330] MS(ESI); 335,1 (M^++1).

Exemplo 41)

Síntese de (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 41)

[00331] Pelo mesmo método como no Exemplo 39, o (3,5-dicloro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (100 mg, 0,29 mmol), o cloreto de lítio (124 mg, 2,9 mmol) e piperazina (38 mg, 0,44 mmol) foram reagidos. O sólido resultante foi purificado através da recristalização a partir de metanol para obter o composto alvo 41 como um sólido marrom-pálido (40 mg, 47 %).

[00332] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 10,9$ (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,40 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,89 (m, 2H).

[00333] MS(ESI); 325,1 (M^++1).

Exemplo 42)

Síntese de 2-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-1-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-etanona (composto 42)

a) Síntese de 1-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-2-(4-metóxi-fenil)-etanona

[00334] Em um frasco de 10 ml, o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (100 mg, 0,73 mmol) e o cloreto de (4-metóxi-fenil)-acetil (163 mg, 0,88 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,21 ml, 1,46 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Após o término da reação adiciona-se água, a mistura de reação foi extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi

seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 9:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo, isto é, 1-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-2-(4-metóxi-fenil)-etanona, como um líquido amarelo (198 mg, 95 %).

[00335] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,51$ (br s, 1H), 8,22 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,23 (d, 2H, J = 8,4Hz), 6,85 (d, J = 8,4Hz, 2H), 6,81 (d, J = 5,3Hz, 1H), 4,21 (br s, 2H), 3,94 (br s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

[00336] MS(ESI); 285,1($\text{M}^+ + 1$).

b) Síntese de 1-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-2-(4-hidróxi-fenil)-etanona

[00337] Pelo mesmo método como no Exemplo 3, o 1-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-2-(4-metóxi-fenil)-etanona (130 mg, 0,46 mmol) e solução 1M de tribrometo de boro (2,3 ml, 2,3 mmol) foram reagidos para obter o composto alvo, isto é, 1-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-2-(4-hidróxi-fenil)-etanona, como um líquido amarelo (100 mg, 81 %).

[00338] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 9,29$ (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,10 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,02 (d, 2H, J = 8,4Hz), 6,90 (d, J = 5,7Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,90 (br s, 2H), 3,85 (s, 2H).

[00339] MS(ESI); 271,1($\text{M}^+ + 1$).

c) Síntese de 2-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-1-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-etanona

[00340] Em um frasco de 10 ml, o 1-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-2-(4-hidróxi-fenil)-etanona (88 mg, 0,33 mmol) e o bromo-hidantoína (93 mg, 0,33 mmol) foram dissolvidos em um solvente de metanol:diclorometano = 2:1. A mistura foi agitada até -30°C por 0,5 hora. Após o término da reação adiciona-se água, a mistura de reação foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de

sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através da recristalização a partir de diclorometano para obter o composto alvo 42, isto é, 2-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-1-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-etanona, como um sólido bege (13,8 mg, 10 %).

[00341] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 9,81$ (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,11 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,92 (s, 2H).

[00342] MS(ESI); 426,9(M^++1).

Exemplo 43)

Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-metóxi-isoxazol-5-il)-metanona (composto 43)

[00343] Em um frasco de 10 ml, o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (100 mg, 0,73 mmol) e o cloreto de 3-metóxi-isoxazol-5-carbonila (131 mg, 0,80 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,51 ml, 3,65 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura de reação foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 30:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 43, isto é, (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-metóxi-isoxazol-5-il)-metanona, como um sólido marrom-pálido (149 mg, 78 %).

[00344] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,77$ (br s, 1H), 8,16 (d, 1H, $J = 5,3\text{Hz}$), 6,98 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).

[00345] MS(ESI); 262,1(M^++1).

Exemplo 44)

Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-hidróxi-isoxazol-5-il)-metanona (composto 44)

a) Síntese de (3-benzilóxi-isoxazol-5-il)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona

[00346] A 10 ml de anidro tetraidrofurano, o ácido 3-benzilóxi-isoxazol-5-carboxílico (50 mg, 0,23 mmol) e uma quantidade catalítica de N,N-dimetil formamida foram adicionados e dissolvidos, e depois cloreto de oxilila (35 mg, 0,28 mmol) foi lentamente adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 4 horas.

[00347] A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, trietilamina (115 mg, 1,15 mmol) e 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (31 mg, 0,23 mmol) foram adicionados a este e depois agitados na temperatura ambiente por 2 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura de reação foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 30:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter (3-benzilóxi-isoxazol-5-il)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona como líquido marrom pálido (55 mg, 54 % em duas etapas).

[00348] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 8,23 (d, 1H, J = 5,3Hz), 7,32-7,48 (m, 6H), 6,87 (d, 1H, J = 5,3Hz), 6,52 (br s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,13 (m, 2H).

[00349] MS(ESI); 338,1(M⁺+1).

b) Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-hidróxi-isoxazol-5-il)-metanona

[00350] Em 3 ml de ácido bromídrico a 33 % em solução de ácido acético, (3-benzilóxi-isoxazol-5-il)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-

metanona (45 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido e depois agitado na temperatura ambiente por 24 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi ajustada a condição ácida fraca (pH = 6) usando-se uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada aquosa foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado usando-se placa de TLC preparativa para obter o composto alvo 44, isto é, (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-hidróxi-isoxazol-5-il)-metanona, como um sólido branco (8 mg, 24 %).

[00351] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,70$ (br s, 1H), 8,13 (d, J = 5,3Hz, 1H), 6,97 (d, J = 5,3Hz, 1H), 6,25 (br s, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,04 (m, 2H).

[00352] MS(ESI); 248,1(M⁺+1).

Exemplo 45)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 45)

a) Síntese de 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00353] O 7-bromo-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (1,3 g, 5,68 mmol) foi dissolvido em 30 ml de tetraidrofurano anidro sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura foi resfriada até 0°C. 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (6,90 ml, 6,82 mmol) foi adicionado a este às gotas e depois agitado por 30 minutos. À mistura de reação, água (0,3 ml), hidróxido de sódio a 10 % (0,6 ml) e água (0,9 ml) foram adicionados às gotas nesta ordem e depois agitados vigorosamente na temperatura ambiente por 1 hora. O sólido resultante foi filtrado e lavado com acetato de etila em excesso. O filtrado foi lavado com água e solução salina saturada, seco em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para obter 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (629 mg, 52 %).

[00354] $^1\text{H-RMN(CDCl}_3, 300\text{MHz)}$; $\delta = 7,63$ (d, J = 2,3Hz, 1H), 6,96

(d, J = 2,3Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,93 (br s, 1H), 3,42 (m, 2H).

[00355] MS(ESI); 215,0(M⁺+1).

b) Síntese de 7-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00356] A 3 ml de tetraidrofurano e 0,5 ml de água destilada, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (80,0 mg, 0,37 mmol), ácido 4-fluorometil-fenil borônico (78 mg, 0,41 mmol), carbonato de potássio (103 mg, 0,74 mmol) e o tetracis trifenilfosfino paládio (21 mg, 0,02 mmol) foram adicionados e depois agitados a 80°C por 2 horas. Após o término da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 50:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter 7-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (77 mg, 74 %).

[00357] ¹H-RMN(CDCl₃+CD₃OD, 300MHz); δ = 7,77 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,11 (d, J = 2,3Hz, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,46 (m, 2H).

[00358] MS(ESI); 281,1(M⁺+1).

c) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00359] Em um frasco de 10 ml, o 7-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (67 mg, 0,24 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (118 mg, 0,36 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,17 ml, 1,20 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada

sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 19:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona como um sólido branco (122 mg, 89 %).

[00360] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,29$ (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,67 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,50 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).

[00361] MS(ESI); 570,9($\text{M}^+ + 1$).

d) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00362] Em um frasco de 10 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (122 mg, 0,21 mmol), brometo de lítio (148 mg, 1,71 mmol) e piperazina (28 mg, 0,32 mmol) foram dissolvidos em 3 ml de N,N-dimetil formamida e depois agitados a 100°C por 2 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi ajustada a condição ácida fraca ($\text{pH} = 6$) usando-se 1N de ácido clorídrico. O sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada. O sólido resultante foi recristalizado a partir de tetraidrofurano e metanol para obter o composto alvo 45, isto é, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (59 mg, 50 %).

[00363] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,28$ (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,67 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,51 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 6,28 (br s, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,03 (m, 2H).

[00364] MS(ESI); 556,9($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 46)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 46)

a) Síntese de 7-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00365] A 3 ml de tetraidrofurano/0,5 ml de água destilada, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (80,0 mg, 0,37 mmol), o ácido 2-trifluorometil-fenil borônico (78 mg, 0,41 mmol), carbonato de potássio (103 mg, 0,74 mmol) e o tetracis trifenilfosfina paládio (21 mg, 0,02 mmol) foram adicionados e depois agitados a 80°C por 2 horas. Após o término da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 50:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter 7-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (67 mg, 64 %).

[00366] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 7,74 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,31 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,9Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,88 (br s, 1H), 3,48 (m, 2H).

[00367] MS(ESI); 281,1(M⁺+1).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00368] Em um frasco de 10 ml, o 7-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (67 mg, 0,24 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (118 mg, 0,36 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,17 ml, 1,20 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano. As frações contendo o

produto foram coletadas e evaporadas para obter (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona como um sólido branco (46 mg, 34 %).

[00369] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7,99$ (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,72 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

[00370] MS(ESI); 570,9($\text{M}^+ + 1$).

c) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00371] Em um frasco de 10 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (46 mg, 0,08 mmol), brometo de lítio (56 mg, 0,64 mmol) e piperazina (10 mg, 0,04 mmol) foram dissolvidos em 3 ml de N,N-dimetil formamida, e depois agitados a 100°C por 2 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi ajustada a condição ácida fraca ($\text{pH} = 6$) usando-se 1N de ácido clorídrico. O sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada. O sólido resultante foi recristalizado a partir de metanol para obter o composto alvo 46, isto é, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (31 mg, 69 %).

[00372] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7,99$ (d, 1H, $J = 1,9\text{Hz}$), 7,72 (d, 1H, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,68 (s, 2H), 7,60-7,46 (m, 3H), 7,21 (d, 1H, $J = 6,9\text{Hz}$), 6,22 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,05 (m, 2H).

[00373] MS(ESI); 556,9($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 47)

Síntese de 1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila (composto 47-2)

a) Síntese de 2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila

[00374] Em um frasco de 5 ml, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (24 mg, 0,111 mmol) foi dissolvido em N-metilpirrolidona

(NMP) (20,3 ml), e cianeto cuproso (CuCN) (16 mg, 0,178 mmol) foi adicionado a este e depois agitado em microondas a 180°C por 10 minutos usando um dispositivo de microondas (100W). A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e água (10 ml) foi adicionada a este, e extraída com acetato de etila (10 ml*2). A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 20:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido amarelo claro (17 mg, rendimento quantitativo).

[00375] ¹H-RMN(CD₃OD, 300MHz); δ = 7,97-7,88 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,49 (t, J = 4,3Hz, 2H), 4,19 (br s, 1H), 3,47 (t, J = 4,3Hz, 2H).

[00376] MS(ESI); 162(M⁺+1).

b) Síntese de 1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila (composto 47-1)

[00377] Pelo mesmo método como na etapa d) do Exemplo 2, 2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila (7 mg, 0,043 mmol) foi reagido com cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (21 mg, 0,065 mmol) para obter 1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila como um sólido branco (14,4 mg, 74 %).

[00378] ¹H-RMN(CD₃OD, 300MHz); δ = 8,39 (br s, 1H), 8,35 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 4,50 (t, J = 4,5Hz, 2H), 3,95 (m, 4H).

[00379] MS(ESI); 451,9(M⁺+1).

c) Síntese de 1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila (composto 47-2)

[00380] Pelo mesmo método como na etapa f) do Exemplo 22, o 1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila (12 mg, 0,026 mmol) foi reagido com brometo de lítio (LiBr) (4,62 mg, 0,053 mmol) e piperazina (3,4 mg, 0,0399 mmol) para obter o

composto alvo 47-2, isto é, 1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila como um sólido branco (9 mg, 78 %).

[00381] $^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,37$ (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,32 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,70 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,023 (m, 2H).

[00382] MS(ESI); 437,8(M^++1).

Exemplo 48)

Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-dimetilamino-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 48)

a) Síntese de [3-(2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-fenil]-dimetil-amina

[00383] Pelo mesmo método como na etapa b) do Exemplo 45, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (98 mg, 0,45 mmol), o 3-ácido dimetil fenil borônico (112 mg, 0,68 mmol), o tetracis trifenilfosfino paládio (26 mg, 0,023mol) e carbonato de potássio (125 mg, 0,91 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano/água (2,4 ml/0,4 ml) e reagidos a 80°C por 6 horas para obter [3-(2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-fenil]-dimetil-amina como um sólido branco (102 mg, 89 %).

[00384] MS(ESI); 256,1(M^++1).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00385] Pelo mesmo método como na etapa d) do Exemplo 2, [3-(2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-fenil]-dimetil-amina (102 mg, 0,39 mmol), cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (197 mg, 0,59 mmol) e trietilamina (286 μl , 1,99 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (5 ml) e depois agitados na temperatura ambiente por 3 horas para obter o composto alvo 48, isto é, (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-dimetilamino-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona, como um sólido branco (135 mg, 62 %).

[00386] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,25$ (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,72

(s, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 8,4, 2,7Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,51 (br s, 1H), 4,57 - 4,51 (m, 2H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,94 (s, 6H).

[00387] MS(ESI); 545,9(M⁺+1).

Exemplo 49)

Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 49)

a) Síntese de 7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00388] Pelo mesmo método como na etapa b) do Exemplo 45, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (99 mg, 0,46 mmol), o ácido 3-nitrofenil borônico (115 mg, 0,69 mmol), trifetilfosfina de paládio (26 mg, 0,023mol) e carbonato de potássio (127 mg, 0,92 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano/água (2,4 ml/0,4 ml) e depois agitados a 80°C por 6 horas para obter 7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (90,4 mg, 76 %).

[00389] MS(ESI); 258,0(M⁺+1).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00390] Pelo mesmo método como na etapa d) do Exemplo 2, o 7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (90 mg, 0,35 mmol), o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (173 mg, 0,53 mmol), e trietilamina (252 µl, 1,76 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (5 ml), e reagidos na temperatura ambiente por 3 horas para obter o composto alvo 49, isto é, (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona, como um sólido branco (134 mg, 70 %).

[00391] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 8,31 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 2H), 8,15 (br s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 3H), 7,61 (t, J = 6,8Hz, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 2H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).

[00392] MS(ESI); 547,9(M⁺+1).

Exemplo 50)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 50)

[00393] Pelo mesmo método como na etapa f) do Exemplo 22, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (101 mg, 0,18 mmol), brometo de lítio (32 mg, 0,36 mmol), e piperazina (24 mg, 0,28 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil formamida (3 ml), e reagidos a 100°C para obter o composto alvo 50, isto é, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona, como um sólido marrom-pálido (24 mg, 25 %).

[00394] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9,2Hz, 2H), 7,99 (d, J = 6,9Hz, 1H), 7,80 - 7,62 (m, 3H), 4,50 - 4,32 (m, 2H), 4,10 - 3,80 (m, 2H).

[00395] MS(ESI); 533,9(M⁺+1).

Exemplo 51)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanotiona (composto 51)

a) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanotiona

[00396] Em um frasco de 25 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (100 mg, 0,23 mmol) foi colocado em suspensão em tolueno, e reagente de Lawesson (113 mg, 1,2 equivalentes) foi adicionado a este e depois agitado a 120°C por 2 horas. O tolueno foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em sílica de amina usando-se um solvente de diclorometano:metanol = 50:1 para obter (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanotiona (100 mg, 98 %).

[00397] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 8,15 (d, J = 5,4Hz, 1H), 7,83

(br s, 1H), 7,55 (s, 2H), 6,88 (d, J = 5,4Hz, 1H), 4,60 (m, 4H), 3,89 (s, 3H).

[00398] MS(ESI); 442,8(M⁺+1).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanotiona

[00399] Em um frasco de 25 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanotiona (100 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil formamida, e piperazina (28,4 mg, 1,5 equivalentes) e brometo de lítio (76,4 mg, 4 equivalentes) foram adicionados a este e depois agitados a 100°C por 15 horas. O N,N-dimetil formamida foi removido sob pressão reduzida e a água foi adicionada ao resíduo. A mistura em suspensão foi ajustada para pH 6 a 7 usando-se 1N de ácido clorídrico e agitada por 30 minutos. A mistura foi filtrada e o sólido resultante foi agitado em solvente de metanol e depois filtrado para fornecer o composto alvo 51 como um sólido amarelo (100 mg, rendimento quantitativo).

[00400] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 8,06 (d, J = 5,4Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,00 (d, J = 5,4Hz, 2H), 4,64 (m, 4H), 4,53 (m, 2H).

[00401] MS(ESI); 428,8 (M⁺+1).

Exemplo 52)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-piridin-3-il-2,3-diidro-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 52)

a) Síntese de 7-piridin-3-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

[00402] A 1,6 ml de acetonitrila/0,4 ml de água destilada, o 7-bromo-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (100 mg, 0,436 mmol), o ácido 3-piridina borônico (29,5 mg, 0,240 mmol), o acetato de paládio (4,9 mg, 0,0218 mmol), trifenilfosfina (11,4 mg, 0,0436 mmol) e carbonato de potássio (45,2 mg, 0,327 mmol) foram adicionados e depois agitados a 100°C por 10 horas. Após o término da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e

evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 50:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter 7-piridin-3-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona como óleo marrom (60 mg, 60 %).

[00403] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$: δ = 10,99 (br s, 1H), 8,83 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,58 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, 1,6Hz), 8,15 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 4,84 (s, 2H).

[00404] MS(ESI); 228,0(M^+ +1).

b) Síntese de 7-piridin-3-il-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00405] O 7-piridin-3-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (60 mg, 0,264 mmol) foi dissolvido em 4 ml de tetraidrofurano anidro sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi resfriada até 0°C, e 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (0,7 ml, 0,704 mmol) foi adicionado a esta às gotas na temperatura ambiente por 5 horas. À mistura de reação, água (0,3 ml), 10 % hidróxido de sódio (0,6 ml) e água (0,9 ml) foram adicionados às gotas nesta ordem, e depois agitados vigorosamente na temperatura ambiente por 1 hora. O sólido formado foi filtrado e lavado com acetato de etila em excesso. O filtrado foi lavado com água e uma solução salina saturada, seca em anidro Na_2SO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter 7-piridin-3-il-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (30 mg, 53 %).

[00406] MS(ESI); 214,0(M^+ +1).

c) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-piridin-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00407] Em um frasco de 10 ml, o 7-piridin-3-il-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (30 mg, 0,140 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (50,5 mg, 0,154 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (2 ml). Trietilamina (0,058 ml, 0,42 mmol) foi adicionado a este e depois

agitado na temperatura ambiente por 1 hora. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pelo TLC preparativo eluindo um solvente de acetato de etila:metanol = 20:1. Gel de sílica contendo o produto foi eluído com diclorometano e o solvente foi evaporado para obter (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-piridin-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona como um sólido branco (35 mg, 49 %).

[00408] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,54$ (dd, $J = 4,7\text{Hz}$, $1,6\text{Hz}$, 2H), $8,32$ (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), $7,92$ (s, 2H), $7,86$ (m, 1H), $7,45$ (dd, $J = 4,7\text{Hz}$, $5,1\text{Hz}$, 1H), $4,50$ (m, 2H), $3,92$ (m, 2H), $3,85$ (s, 3H).

[00409] MS(ESI); $503,9(\text{M}^++1)$.

d) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-piridin-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00410] Em um frasco de 5 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-piridin-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (35 mg, 0,069 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 ml), e a mistura foi resfriada até 0°C . 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (0,4 ml, 0,415 mmol) foi adicionado a esta e depois agitado na temperatura ambiente por 15 horas. O solvente de n-hexano foi adicionado a esta e o sólido formado foi filtrado. O sólido resultante foi dissolvido em metanol e concentrado. Após dissolver adiciona-se água, a mistura foi ajustada para pH 6 com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, e extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de diclorometano e n-hexano para obter o composto alvo 52 como um sólido branco (18 mg, 53 %).

[00411] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 10,67$ (br s, 1H), $8,64$ (s,

1H), 8,54 (dd, J = 5,1Hz, 1,5Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,5Hz, 1H) 8,10 (br s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,46 (dd, J = 4,9Hz, 1,5Hz, 1H), 4,48 - 4,45 (m, 2H), 3,94 - 3,91 (m, 2H).

[00412] MS(ESI); 489,9(M⁺+1).

Exemplo 53)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-furan-3-il-2,3-diidro-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 53)

a) Síntese de 7-furan-3-il-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00413] A 2,0 ml de acetonitrila/0,5 ml de água destilada, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (80 mg, 0,372 mmol), o ácido 3-furano borônico (45,7 mg, 0,409 mmol), o acetato de paládio (8,3 mg, 0,0372 mmol), trifenilfosfina (19,5 mg, 0,0744 mmol) e carbonato de potássio (102,8 mg, 0,744 mmol) foram adicionados e reagidos a 100°C por 10 minutos usando dispositivo de microondas (50W) . Após o término da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pelo TLC preparativo eluindo um solvente de diclorometano:metanol = 20:1. Gel de sílica contendo o produto foi eluído com diclorometano e o solvente foi evaporado para obter 7-furan-3-il-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina na forma de um óleo (18 mg, 24 %).

[00414] MS(ESI); 203,0(M⁺+1).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-furan-3-il-2,3-diidro-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00415] Em um frasco de 5 ml, o 7-furan-3-il-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (18 mg, 0,089 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (32,1 mg, 0,098 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (1 ml). Trietilamina (0,037 ml, 0,267 mmol) foi adicionado a este e depois agitado a 0°C por 3 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi

seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pelo TLC preparativo eluindo um solvente de diclorometano:metanol = 20:1. Gel de sílica contendo o produto foi eluído com diclorometano e o solvente foi evaporado para obter (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-furan-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona como um sólido branco (40 mg, 91 %).

[00416] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,17$ (d, 1H, $J = 2,2\text{Hz}$), 7,70 (s, 2H), 7,57 (br s, 1H), 7,46 (dd, 1H, $J = 1,7\text{Hz}, 1,8\text{Hz}$), 7,26 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,49 - 4,46 (m, 2H), 3,99 - 3,96 (m, 2H).

[00417] MS(ESI); 492,9($\text{M}^+ + 1$).

c) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-furan-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00418] Em um frasco de 5 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-furan-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (40 mg, 0,081 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 ml) e depois resfriado até 0°C . 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (0,8 ml, 0,81 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 15 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pelo TLC preparativo eluindo um solvente de diclorometano:metanol = 20:1. Gel de sílica contendo o produto foi eluído com diclorometano e o solvente foi evaporado para obter o composto alvo 53, isto é, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-furan-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona como um sólido branco (30 mg, 77 %).

[00419] $^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,11$ (d, 1H, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,99 (br s, 1H), 7,76 (s, 3H), 7,55 (dd, 1H, $J = 1,8\text{Hz}, 1,5\text{Hz}$), 6,63 (m, 1H), 4,48 - 4,45 (m, 2H), 4,02 - 3,99 (m, 2H).

[00420] MS(ESI); 478,9($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 54)**Síntese de 1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-2-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-etanona (composto 54)****a) Síntese de 2-bromo-1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-etanona**

[00421] Em um frasco de 100 ml, o 1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-etanona (1,2 g, 4,082 mmol) foi dissolvido em um solvente de anidro tetraidrofurano: éter dietílico anidro (1:1, 12 ml). O ácido acético (0,4 ml) e bromo (2,1 ml, 4,082 mmol) foram adicionados a este às gotas sob uma atmosfera de nitrogênio e depois agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi ajustada para pH 8 a 9 com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de n-hexano:acetato de etila = 2:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter

[00422] 2-bromo-1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-etanona como um sólido branco (785 mg, 51,5 %).

[00423] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 8,21 (s, 2H), 6,39 (br s, 1H), 4,36 (s, 2H).

[00424] MS(ESI); 370,8(M⁺+1).

b) Síntese de 1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-2-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-etanona

[00425] Em um frasco de 10 ml, o (3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (60 mg, 0,44 mmol) foi dissolvido em acetonitrila anidra (5 ml). Na temperatura ambiente, o 2-bromo-1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-etanona (164 mg, 0,44 mmol) e carbonato de potássio (121 mg, 0,88 mmol) foram adicionados a este e depois agitados na temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi filtrada e o sólido resultante branco foi

recristalizado a partir de metanol para obter o composto alvo 54 como um sólido branco (110 mg, 58,5 %).

[00426] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7,96-8,00$ (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,31 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 7,18 (br s, 1H), 5,87 (br s, 2H), 4,45 - 4,47 (m, 2H), 3,31 - 3,44 (m, 2H).

[00427] MS(ESI); 426,8(M^++1).

Exemplo 55)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-4-oxa-1,9-diaza-fenantren-1-il)-metanona (composto 55)

a) Síntese de 3-amino-quinolin-4-ol

[00428] Em um frasco de 100 ml, o 3-nitro-quinolin-4-ol (500 mg, 2,629 mmol) foi dissolvido em metanol (50 ml) e o paládio no carbono ativo a 10 % (1,2 g, 10 % p/p) foi adicionado a este e depois agitado por 3 horas na temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada em celite e depois evaporada sob pressão reduzida para obter um líquido marrom (445 mg, rendimento quantitativo).

[00429] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11,50$ (br s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H), 4,38 (br s, 2H).

b) Síntese de 1H-4-oxa-1,9-diaza-fenantren-2-ona

[00430] Em um frasco de 50 ml equipado com um dispositivo de refluxo, o 3-amino-quinolin-4-ol (421 mg, 2,628 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil formamida (13 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio, e depois cloreto de cloroacetila (0,21 ml, 2,76 mmol) foi adicionado a este às gotas a 0°C, e depois agitado a 0°C por 30 minutos. Carbonato de potássio (24 g, 177 mmol) foi adicionado a este e a mistura foi aquecida a 100°C sob refluxo. Após 16 horas, o solvente de N,N-dimetil formamida foi evaporado sob pressão reduzida e metanol foi adicionado ao resíduo, e depois a mistura foi filtrada em celite. O filtrado foi evaporada sob pressão reduzida para obter o composto alvo, isto é, 1H-4-oxa-1,9-diaza-fenantren-2-ona, como um sólido

marrom (526 mg, rendimento quantitativo).

[00431] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{, 300MHz)}$; $\delta = 8,28$ (s, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 4,43 (s, 2H).

[00432] MS(ESI); 201,0(M^+ +1).

c) Síntese de 2,3-diidro-1H-4-oxa-1,9-diaza-fenantreno

[00433] O 1H-4-oxa-1,9-diaza-fenantren-2-ona (526 mg, 2,63 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (13 ml) e depois resfriado até 0°C. À mistura de reação, 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (5,5 ml, 5,26 mmol) foi adicionado às gotas e agitado na temperatura ambiente por 2 horas. Após o término da reação, água (1 ml), solução aquosa a 10 % de hidróxido de sódio (2 ml) e água (3 ml) foram adicionados a este às gotas nesta ordem e depois agitados por 1 hora na temperatura ambiente. Após filtrar os precipitados, o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter líquido incolor(52 mg, 10,6 %).

[00434] $^1\text{H-RMN(CDCl}_3\text{, 300MHz)}$; $\delta = 8,37$ (s, 1H), 7,90 - 7,96 (m, 2H), 7,27 - 7,48 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,56 (m, 2H).

[00435] MS(ESI); 187,0(M^+ +1).

d) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-4-oxa-1,9-diaza-fenantren-1-il)-metanona

[00436] Em um frasco de 10 ml, o 2,3-diidro-1H-4-oxa-1,9-diaza-fenantreno (50 mg, 0,269 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (88 mg, 0,269 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,51 ml, 3,7 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 3 horas. Após neutralizar com solução 1N de ácido clorídrico, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica

combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 20:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo como um sólido amarelo (110 mg, 86 %).

[00437] ^1H -RMN(CDCl_3 , 300MHz); δ = 8,57 (br s, 1H), 7,96 - 8,14 (m, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,54 - 7,73 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).

[00438] MS(ESI); 475,9(M^+ +1).

e) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-4-oxa-1,9-diaza-fenantren-1-il)-metanona

[00439] Em um frasco de 10 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-4-oxa-1,9-diaza-fenantren-1-il)-metanona (30 mg, 0,063 mmol), brometo de lítio (12 mg, 0,134 mmol) e piperazina (9 mg, 0,101 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil formamida (3 ml), e depois agitados a 100°C por 2 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi ajustada a uma condição de ácido fraco (pH = 6) usando-se 1N de ácido clorídrico. O sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada, e recristalizado a partir de tetraidrofurano e metanol para obter o composto alvo 55, isto é, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-4-oxa-1,9-diaza-fenantren-1-il)-metanona, como um sólido amarelo (10 mg, 34 %).

[00440] ^1H -RMN(DMSO-d_6 , 300MHz); δ = 10,66 (br s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,08 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,9Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,02 (m, 2H).

[00441] MS(ESI); 461,9(M^+ +1).

Exemplo 56)

Síntese de 4-[2-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-2-oxo-etil]-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (composto 56)

[00442] Em um frasco de 10 ml, o 4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

(50 mg, 0,33 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil formamida (2,0 ml) e depois resfriado até 0°C. O hidreto de sódio (15 mg, 0,37 mmol) foi adicionado a este a 0°C e depois agitado na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada até 0°C, o 2-bromo-1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-etanona (124 mg, 0,33 mmol) foi adicionado a este às gotas e agitado a 0°C por 30 minutos, e depois a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. Os precipitados formados foram filtrados e lavados com acetonitrila. O sólido resultante foi recristalizado a partir de metanol para obter o composto alvo 56, isto é, 4-[2-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-2-oxo-etil]-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona, como um sólido branco (48 mg, 33 %).

[00443] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 11,66(\text{s}, 1\text{H})$, $8,36(\text{dd}, J = 6,9\text{Hz}, 1,5\text{Hz}, 1\text{H})$, $8,15(\text{d}, J = 1,5\text{Hz}, 1\text{H})$, $7,88(\text{s}, 2\text{H})$, $7,60(\text{d}, J = 6,9\text{Hz}, 1\text{H})$, $5,99(\text{s}, 2\text{H})$, $5,02(\text{m}, 2\text{H})$.

[00444] MS(ESI); 440,9($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 57)

Síntese de 4-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (composto 57)

[00445] Pelo mesmo método como no Exemplo 56, o 4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (200 mg, 1,33 mmol), o hidreto de sódio (56 mg, 1,40 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (437 mg, 1,33 mmol) foram reagidos, e depois água foram adicionados a este e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de acetato de etila:metanol = 9:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 57, isto é, 4-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona, como um sólido branco (125 mg, 21 %).

[00446] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,34$ (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,25 (d, J = 5,4Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,4Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

[00447] MS(ESI); 440,9($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 58)

Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(6-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 58)

[00448] Em um frasco de 10 ml, o 6-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (110 mg, 0,73 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (240 mg, 0,73 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (5 ml). Trietilamina (0,26 ml, 1,8 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 1 hora. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina (NH-gel de sílica) eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 19:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 58, isto é, (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(6-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona, como um sólido branco (230 mg, 71 %).

[00449] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,20 - 7,90$ (br s, 1H), 7,87 (s, 2H), 6,79 - 6,82 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

[00450] MS(ESI); 440,9($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 59)

Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(2,4-diidróxi-pirimidin-5-il)-metanona (composto 59)

[00451] O ácido 2,4-diidróxi-pirimidin-5-carboxílico (125 mg, 0,80 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil acetamida (3 ml) e depois resfriado até -15°C. O cloreto de tionila (0,066 ml, 0,90 mmol) foi adicionado a este a -15°C

e a mistura de reação foi agitada a -5°C por 20 minutos. A mistura de reação foi resfriada até -15°C , e carbonato de potássio (138 mg, 1,0 mmol) e o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (109 mg, 0,80 mmol) foram adicionados a este às gotas. A mistura de reação foi agitada a -5°C por 30 minutos, e depois agitada na temperatura ambiente por 3 horas. Após o término da reação, a água foi adicionada a este e a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 9:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 59 como um sólido branco (47 mg, 21 %).

[00452] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11,47$ (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,76 (br s, 1H), 8,08 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,84 (m, 2H).

[00453] MS(ESI); 275,0(M^++1).

Exemplo 60)

Síntese de (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(2,6-diidróxi-pirimidin-4-il)-metanona (composto 60)

[00454] Pelo mesmo método como no Exemplo 59, o ácido 2,6-diidróxi-pirimidin-4-carboxílico (125 mg, 0,80 mmol), o cloreto de tionila (0,066 ml, 0,90 mmol), carbonato de potássio (138 mg, 1,0 mmol) e o 3,4-diidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (109 mg, 0,80 mmol) foram reagidos e a mistura de reação foi purificada da mesma maneira para obter o composto alvo 60, isto é, (2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(2,6-diidróxi-pirimidin-4-il)-metanona, como um sólido branco (32 mg, 15 %).

[00455] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11,35-11,29$ (m, 2H), 9,06 (br s, 1H), 8,18 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 7,01 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,95 (m, 2H).

[00456] MS(ESI); 275,0 (M^{+1}).

Exemplo 61)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-isoquinolin-4-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 61)

a) Síntese de 7-isoquinolin-4-il-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00457] Sob uma atmosfera de nitrogênio, em um frasco de 10 ml, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (36,3 mg, 0,169 mmol), ácido isoquinolino borônico (44 mg, 0,253 mmol), o tetracis trifenilfosfino paládio (19,5 mg, 0,017 mmol) e carbonato de potássio (58,3 mg, 0,423 mmol) foram dissolvidos em um solvente de tetraidrofurano/água (6/1, 1,4 ml/0,3 ml). A mistura de reação foi agitada por 30 minutos a 80°C usando um dispositivo de microondas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com uma solução salina saturada. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter óleo marrom (22,6 mg, 51 %).

[00458] 1H -RMN($CDCl_3$, 300MHz); δ = 9,23 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,59 - 8,04 (m, 5H), 7,00 (d, J = 2,1Hz, 1H), 4,48 - 4,51 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,49 - 3,51 (m, 2H).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-isoquinolin-4-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00459] Sob uma atmosfera de nitrogênio, em um frasco de 10 ml, o 7-isoquinolin-4-il-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (22,6 mg, 0,085 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (42,2 mg, 0,129 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (1,0 ml). Após resfriar à 0°C, trietilamina (0,06 ml, 0,429 mmol) foi adicionado a este na temperatura ambiente por 3 horas. Após neutralizar com uma solução 1N de ácido

clorídrico, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de acetato de etila e n-hexano. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (11,0 mg, 23 %).

[00460] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 9,25$ (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 2,1\text{Hz}$, 1H), 8,02 (dd, $J = 6,6\text{Hz}, 1,5\text{Hz}$, 1H), 7,58 - 7,76 (m, 6H), 4,59 - 4,63 (m, 2H), 4,06 - 4,09 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

c) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-isoquinolin-4-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona

[00461] Sob uma atmosfera de nitrogênio, em um frasco de 10 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-isoquinolin-4-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (11,3 mg, 0,020 mmol) foi dissolvido em diclorometano, e depois resfriado até 0°C . 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (0,2 ml, 0,203 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 18 horas. Após ajustar ao pH 6 com solução 1N de NaOH, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Éter dietílico foi adicionado ao sólido formado e agitado por 30 minutos e depois filtrado para obter o composto alvo 61 como um sólido branco (3,0 mg, 27 %).

[00462] $^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 9,47$ (s, 1H), 8,32-8,42 (m, 2H), 8,12 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,00 - 7,66 (m, 6H), 4,66 - 4,63 (m, 2H), 4,09 - 4,07 (m, 2H).

[00463] MS(ESI); 539,8($\text{M}^+ + 1$).

Exemplo 62)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(6,7-diidro-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-5-il)-metanona (composto 62)

a) Síntese de éster metílico do ácido (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4 acético

[00464] Em um frasco de 50 ml em baixa temperatura, o metil glicolato (0,22 ml, 2,8 mmol) e o hidreto de sódio (114 mg, 2,8 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil formamida (7 ml) e depois agitados por 10 minutos. O 4,6-dicloro-5-nitro-pirimidina (500 mg, 2,6 mmol) dissolvido em N,N-dimetil formamida (6,5 ml) foi adicionado a este às gotas e depois agitado na mesma temperatura por 10 minutos adicionais, e depois a temperatura foi elevada à temperatura ambiente e agitado por 10 horas adicionais. Após o término da reação adiciona-se água, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com um solvente de diclorometano para obter um líquido amarelo (280 mg, 44 %).

[00465] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,62$ (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

[00466] MS(ESI); 248,0($\text{M}^+ + 1$).

b) Síntese de 5H-pirimido-[4,5-b][1,4]oxazin-6-ona

[00467] Em um frasco de 25 ml, o éster metílico do ácido (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilóxi)-ácido (280 mg, 1,1 mmol) e tetracloreto de estanho (849 mg, 4,5 mmol) foram dissolvidos em ácido clorídrico (7 ml) e aquecidos por 1 hora a 80°C. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e neutralizada adicionando-se solução de hidróxido de sódio a 10 % às gotas, e o sólido formado foi removido por filtração. O filtrado foi extraído com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. A mistura de sólido amarelo obtida (107 mg) foi também usada nesta etapa sem purificação.

[00468] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,58$ (s, 1H), 8,19 (s, 1H),

4,95 (s, 2H), 4,33 (br s, 1H).

[00469] MS(ESI); 152,0(M⁺+1).

c) Síntese de 6,7-diidro-5H-pirimido-[4,5-b][1,4]oxazina

[00470] Em um frasco de 10 ml, a mistura de 5H-pirimido-[4,5-b][1,4]oxazin-6-ona (107 mg, 0,58 mmol) foi dissolvida em tetraidrofurano (3 ml) e depois resfriada até 0°C. 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (1,15 ml, 1,2 mmol) foi adicionado a este às gotas e a temperatura foi elevada à temperatura ambiente e depois agitada por 2 horas adicionalmente. Após resfriar à baixa temperatura novamente, a água, solução de hidróxido de sódio a 10 % e água foram adicionados nesta ordem para extinguir a reação. A mistura foi filtrada e o filtrado foi extraído com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano para obter um sólido branco (20 mg, 25 %).

[00471] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 8,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,50 - 4,47 (m, 2H), 3,87 (br s, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 2H).

[00472] MS(ESI); 137,9(M⁺+1).

d) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(6,7-diidro-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-5-il)-metanona

[00473] Em um frasco de 10 ml, o 6,7-diidro-5H-pirimido-[4,5-b][1,4]oxazina (20 mg, 0,15 mmol) e trietilamina (0,1 ml, 0,73 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (1,5 ml). À mistura de reação, o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (50 mg, 0,15 mmol) foi adicionado e agitado na temperatura ambiente por 12 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o composto branco não cristalino (28 mg, 45 %) foi obtido por cromatografia de coluna em gel de sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano:n-hexano = 1:1.

[00474] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,80$ (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 4,55 - 4,52 (m, 2H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).

[00475] MS(ESI); 427,9 (M^{++1}).

e) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(6,7-diidro-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-5-il)-metanona

[00476] Em um frasco de 10 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(6,7-diidro-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-5-il)-metanona (26 mg, 0,06 mmol), brometo de lítio (16 mg, 0,18 mmol) e piperazina (8 mg, 0,09 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil formamida (1,0 ml) e aquecidos até 100°C por 6 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente, evaporada sob pressão reduzida, e diluída adicionando-se água. A mistura de reação diluída foi neutralizada com ácido clorídrico diluído, e o sólido formado branco foi filtrado para obter o composto alvo 62 (25 mg, rendimento quantitativo).

[00477] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 10,6$ (br s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 4,52 - 4,49 (m, 2H), 3,93 - 3,91 (m, 2H).

[00478] MS(ESI); 413,9 (M^{++1}).

Exemplo 63)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 63)

a) Síntese de 7-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00479] Pelo mesmo método como na etapa b) do Exemplo 45, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (100 mg, 0,46 mmol), o ácido 3-dimetil fenil borônico (97,2 mg, 0,51 mmol), trifenilfosfina de paládio (26,9 mg, 0,023mol) e carbonato de potássio (129 mg, 0,93 mmol) foram dissolvidos em um solvente de tetraidrofurano/água (3 ml/0,5 ml), e reagidos a 80°C por 6 horas para obter 7-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (105 mg, 80,6 %).

[00480] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz); $\delta = 7,80(\text{d}, J = 1,9\text{Hz}, 1\text{H}), 7,75 - 7,65(\text{m}, 2\text{H}), 7,62 - 7,50(\text{m}, 2\text{H}), 7,07(\text{d}, J = 1,9\text{Hz}, 1\text{H}), 4,50 - 4,41(\text{m}, 2\text{H}), 3,98(\text{br s}, 1\text{H}), 3,52 - 3,43(\text{m}, 2\text{H})$.

[00481] MS(ESI): 281,0 (M^++1).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00482] Pelo mesmo método como na etapa c) do Exemplo 45, o

[00483] 7-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (99 mg, 0,35 mmol), o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (139 mg, 0,42 mmol) e trietilamina (98,5 μl , 0,71 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (3 ml) e reagidos na temperatura ambiente por 3 horas para obter (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona como um sólido branco (192 mg, 95 %).

[00484] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz); $\delta = 8,28(\text{d}, J = 2,3\text{Hz}, 1\text{H}), 8,14 - 7,95(\text{m}, 1\text{H}), 7,78 - 7,72(\text{m}, 2\text{H}), 7,66 - 7,50(\text{m}, 4\text{H}), 4,58 - 4,48(\text{m}, 2\text{H}), 4,07 - 3,98(\text{m}, 2\text{H}), 3,94(\text{s}, 3\text{H})$.

[00485] MS(ESI): 570,9 (M^++1).

c) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00486] Pelo mesmo método como na etapa d) do Exemplo 45, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (165 mg, 0,29 mmol), brometo de lítio (100 mg, 1,15 mmol) e piperazina (37,3 mg, 0,43 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil formamida (2 ml) e reagidos a 100°C para obter o composto alvo 63, isto é, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona, como um sólido branco (90 mg, 56 %).

[00487] $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300MHz); $\delta = 8,21(\text{d}, J = 2,3\text{Hz}, 1\text{H}), 8,09-$

8,01(m, 1H), 7,78(s, 2H), 7,74 - 7,57(m, 4H), 4,56 - 4,50(m, 2H), 4,08 - 4,01(m, 2H).

[00488] MS(ESI): 556,9 (M^{+1}).

Exemplo 64)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-fluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 64)

a) Síntese de 7-(3-fluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00489] Pelo mesmo método como na etapa b) do Exemplo 45, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (100 mg, 0,46 mmol), o ácido 3-dimetil fenil borônico (71,6 mg, 0,51 mmol), trifenilfosfina de paládio (26,9 mg, 0,023mol) e carbonato de potássio (129 mg, 0,93 mmol) foram dissolvidos em um solvente de tetraidrofurano/água (3 ml/0,5 ml) e reagidos a 80°C por 6 horas para obter 7-(3-fluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (92 mg, 85,9 %).

[00490] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz); δ = 7,83(d, J = 1,9Hz, 1H), 7,43 - 7,32(m, 1H), 7,30 - 7,28(m, 1H), 7,22 - 7,16(m, 1H), 7,07 - 6,98(m, 2H), 4,49 - 4,41(m, 2H), 3,96(br s, 1H), 3,51 - 3,42(m, 2H).

[00491] MS(ESI): 231,0 (M^{+1}).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-fluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00492] Pelo mesmo método como na etapa c) do Exemplo 45, o 7-(3-fluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (81 mg, 0,35 mmol), o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (173 mg, 0,53 mmol) e trietilamina (98 μ l, 0,71 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (3 ml) e reagidos na temperatura ambiente por 3 horas para obter (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-fluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona como um sólido branco (180 mg, 98 %).

[00493] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz); δ = 8,25(d, J = 2,3Hz, 1H), 7,98 - 7,83(m, 1H), 7,72(s, 2H), 7,42 - 7,32(m, 1H), 7,15(d, J = 7,6Hz, 1H), 7,09 -

6,96(m, 2H), 4,57 - 4,47(m, 2H), 4,06 - 3,98(m, 2H), 3,95(s, 3H).

[00494] MS(ESI): 520,9 (M^{+1}).

c) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-fluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00495] Pelo mesmo método como na etapa d) do Exemplo 45, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-fluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (162 mg, 0,31 mmol), brometo de lítio (108 mg, 1,24 mmol) e piperazina (40 mg, 0,47 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil formamida (3 ml) e reagidos a 100°C para obter o composto alvo 64, isto é, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-fluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona, como um sólido branco (69,4 mg, 44 %).

[00496] $^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,18(\text{d}, J = 2,3\text{Hz}, 1\text{H}), 8,09 - 8,01(\text{m}, 1\text{H}), 7,78(\text{s}, 2\text{H}), 7,48 - 7,36(\text{m}, 1\text{H}), 7,27 - 7,13(\text{m}, 2\text{H}), 7,12 - 7,03(\text{m}, 1\text{H}), 4,55 - 4,46(\text{m}, 2\text{H}), 4,06 - 3,98(\text{m}, 2\text{H})$.

[00497] MS(ESI): 506,9 (M^{+1}).

Exemplo 65)

Síntese de 4-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-benzonitrila (composto 65)

a) Síntese de 4-(2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-benzonitrila

[00498] Pelo mesmo método como na etapa b) do Exemplo 49, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (120 mg, 0,56 mmol), o ácido 4-benzonitrila borônico (90,2 mg, 0,61 mmol), trifenilfosfina de paládio (32,2 mg, 0,028mol) e carbonato de potássio (154 mg, 1,12 mmol) foram dissolvidos em um solvente de tetraidrofurano/água (3 ml/0,5 ml) e reagidos a 80°C por 6 horas para obter 4-(2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-benzonitrila como um sólido verde-pálido (81,7 mg, 62 %).

[00499] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7,85(\text{d}, J = 1,9\text{Hz}, 1\text{H}), 7,74 - 7,67(\text{m}, 2\text{H}), 7,63 - 7,57(\text{m}, 2\text{H}), 7,05(\text{d}, J = 2,3\text{Hz}, 1\text{H}), 4,51 - 4,42(\text{m}, 2\text{H}),$

4,00(br s,1H), 3,51 - 3,44(m, 2H).

[00500] MS(ESI): 238,0 (M^{+1}).

b) Síntese de 4-[1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-benzonitrila

[00501] Pelo mesmo método como na etapa c) do Exemplo 45, o 4-(2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-benzonitrila (71,4 mg, 0,30 mmol), o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (148 mg, 0,45 mmol) e trietilamina (84µl, 0,60 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (3 ml) e reagidos na temperatura ambiente por 3 horas para obter 4-[1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-benzonitrila como um sólido branco (120 mg, 75,6 %).

[00502] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,28(\text{d}, J = 2,3\text{Hz}, 1\text{H}), 8,18 - 8,08(\text{m}, 1\text{H}), 7,76 - 7,67(\text{m}, 4\text{H}), 7,56 - 7,46(\text{m}, 2\text{H}), 4,55 - 4,48(\text{m}, 2\text{H}), 4,04 - 3,97(\text{m}, 2\text{H}), 3,95(\text{s}, 3\text{H})$.

[00503] MS(ESI): 527,9 (M^{+1}).

c) Síntese de 4-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-benzonitrila

[00504] Pelo mesmo método como na etapa d) do Exemplo 45, o 4-[1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-benzonitrila (116 mg, 0,22 mmol), brometo de lítio (76 mg, 0,88 mmol) e piperazina (29 mg, 0,33 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil formamida (3 ml) e reagidos a 100°C para obter o composto alvo 65, isto é, 4-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-benzonitrila, como um sólido branco (49 mg, 43 %).

[00505] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,36(\text{d}, J = 2,3\text{Hz}, 1\text{H}), 8,29 - 8,19(\text{m}, 1\text{H}), 7,90(\text{d}, J = 8,4\text{Hz}, 2\text{H}), 7,80(\text{s}, 2\text{H}), 7,71(\text{d}, J = 8,4\text{Hz}, 2\text{H}), 4,51 - 4,42(\text{m}, 2\text{H}), 3,97 - 3,87(\text{m}, 2\text{H})$.

[00506] MS(ESI): 513,9 (M^{+1}).

Exemplo 66)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 66)

a) Síntese de 7-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00507] Pelo mesmo método como na etapa b) do Exemplo 49, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (90 mg, 0,42 mmol), o ácido 4-trifluorometóxi-fenil borônico (103 mg, 0,50 mmol), trifenilfosfina de paládio (24,2 mg, 0,021mol) e carbonato de potássio (116 mg, 0,84 mmol) foram dissolvidos em um solvente de tetraidrofurano/água (3 ml/0,5 ml) e reagidos a 80°C por 6 horas para obter 7-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (86 mg, 69,4 %).

[00508] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 7,81(\text{d}, J = 2,3\text{Hz}, 1\text{H}), 7,54 - 7,47(\text{m}, 2\text{H}), 7,31 - 7,22(\text{m}, 2\text{H}), 7,03(\text{d}, J = 2,3\text{Hz}, 1\text{H}), 4,49 - 4,42(\text{m}, 2\text{H}), 3,95(\text{br s}, 1\text{H}), 3,51 - 3,43(\text{m}, 2\text{H})$.

[00509] MS(ESI): 297,0 (M^++1).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00510] Pelo mesmo método como na etapa c) do Exemplo 45, o 7-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (83 mg, 0,28 mmol), o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (138 mg, 0,42 mmol) e trietilamina (78 μl , 0,56 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (3 ml) e reagidos na temperatura ambiente por 3 horas para obter (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona como um sólido branco (115 mg, 69,8 %).

[00511] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,24(\text{d}, J = 2,3\text{Hz}, 1\text{H}), 8,02 - 7,93(\text{m}, 1\text{H}), 7,72(\text{s}, 2\text{H}), 7,43 - 7,39(\text{m}, 2\text{H}), 7,30 - 7,22(\text{m}, 2\text{H}), 4,55 - 4,48(\text{m}, 2\text{H}), 4,04 - 3,98(\text{m}, 2\text{H}), 3,94(\text{s}, 3\text{H})$.

[00512] MS(ESI): 586,9 (M^++1).

c) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,3-

diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00513] Pelo mesmo método como na etapa d) do Exemplo 45, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (110 mg, 0,19 mmol), brometo de lítio (65 mg, 0,75 mmol) e piperazina (25 mg, 0,29 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil formamida (3 ml) e reagidos a 100°C para obter o composto alvo 66, isto é, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona, como um sólido branco (54 mg, 48 %).

[00514] $^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,17(\text{d}, J = 2,3\text{Hz}, 1\text{H}), 8,08(\text{s}, 1\text{H}), 7,78(\text{s}, 2\text{H}), 7,50(\text{m}, 2\text{H}), 7,31(\text{m}, 2\text{H}), 4,50(\text{t}, J = 4,6\text{Hz}, 2\text{H}), 4,02(\text{t}, J = 4,6\text{Hz}, 2\text{H})$.

[00515] MS(ESI): 572,9 (M^{++1}).

Exemplo 67)**Síntese de 1-[4-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-fenil]-etanona (composto 67)**

a) Síntese de 1-[4-(2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-fenil]-etanona

[00516] A 3 ml de tetraidrofurano/0,5 ml de água destilada, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (80,0 mg, 0,37 mmol), ácido 4-acetilfenil borônico (71 mg, 0,55 mmol), carbonato de potássio (103 mg, 0,74 mmol) e o tetracis trifenilfosfina paládio (21 mg, 0,02 mmol) foram adicionados e agitados a 80°C por 2 horas. Após o término da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi recristalizado a partir de n-hexano e éter dietílico para obter 1-[4-(2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-fenil]-etanona como um sólido amarelo (59 mg, 62 %).

[00517] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,01 (\text{d}, J = 8,4\text{Hz}, 2\text{H}), 7,89 (\text{d}, J = 1,9\text{Hz}, 1\text{H}), 7,60 (\text{d}, J = 8,4\text{Hz}, 2\text{H}), 7,09 (\text{d}, J = 1,9\text{Hz}, 1\text{H}), 4,47 (\text{m},$

2H), 3,96 (br s, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,64(s, 3H).

[00518] MS(ESI); 255,0(M⁺+1).

b) Síntese de 1-{4-[1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-fenil}-etanona

[00519] Em um frasco de 10 ml, o 1-[4-(2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-fenil]-etanona (59 mg, 0,23 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (287 mg, 0,87 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 12 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter 1-{4-[1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-fenil}-etanona como um sólido branco (119 mg, 94 %).

[00520] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 8,31 (d, J = 1,9Hz, 1H), 8,05(br s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,48 (d, J = 8,4Hz, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

[00521] MS(ESI); 544,9(M⁺+1).

c) Síntese de 1-{4-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-fenil}-etanona

[00522] Em um frasco de 10 ml, o 1-{4-[1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-fenil}-etanona (119 mg, 0,22 mmol), brometo de lítio (189 mg, 2,2 mmol) e piperazina (28 mg, 0,33 mmol) foram dissolvidos em 3 ml de N,N-dimetil formamida, e depois agitados a 100°C por 2,5 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi ajustada a condição ácida fraca (pH = 6) com 1N de ácido clorídrico. O sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada. O

sólido resultante foi recristalizado a partir de metanol para obter o composto alvo 67, isto é, 1-{4-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-fenil}-etanona (65 mg, 56 %).

[00523] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,27$ (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 8,01 (br s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,49 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,64 (s, 3H).

[00524] MS(ESI); 530,9(M^++1).

Exemplo 68)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(5-metóxi-piridin-3-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 68)

a) Síntese de 7-(5-metóxi-piridin-3-il)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00525] A 3 ml de tetraidrofurano/0,5 ml de água destilada, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (80,0 mg, 0,37 mmol), o 3-metóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolane-2-il)-piridina (105 mg, 0,45 mmol), carbonato de potássio (103 mg, 0,74 mmol) e o tetracis trifenilfosfino paládio (129 mg, 0,11 mmol) foram adicionados e agitados a 80°C por 4 horas. Após o término da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 40:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter 7-(5-metóxi-piridin-3-il)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (72 mg, 80 %).

[00526] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,37$ (d, $J = 1,7\text{Hz}$, 1H), 8,29 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 7,83 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,98 (br s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (m, 2H).

[00527] MS(ESI); 244,0(M^++1).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(5-metóxi-piridin-3-il)-2,3-

diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00528] Em um frasco de 10 ml, o 7-(5-metóxi-piridin-3-il)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (72 mg, 0,30 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (146 mg, 0,45 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,21 ml, 1,50 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 3 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(5-metóxi-piridin-3-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona como um sólido branco (116 mg, 73 %).

[00529] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 8,30 (d, J = 2,7Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,25 (br s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,07 (br s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

[00530] MS(ESI); 533,9(M⁺+1).

c) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(5-metóxi-piridin-3-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00531] Em um frasco de 10 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(5-metóxi-piridin-3-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (110 mg, 0,21 mmol), brometo de lítio (56 mg, 1,58 mmol) e piperazina (27 mg, 0,32 mmol) foram dissolvidos em 3 ml de N,N-dimetil formamida, e depois agitados a 100°C por 2 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi ajustada a condição ácida fraca (pH = 6) com 1N de ácido clorídrico. O sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada. O sólido resultante foi recristalizado a partir de metanol para obter o composto alvo 68, isto é, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(5-metóxi-piridin-3-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (40 mg, 37 %).

[00532] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz}); \delta = 8,22$ (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 8,19 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,16 (br s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,81 (s, 3H).

[00533] MS(ESI); 519,9(M^++1).

Exemplo 69)

Síntese de (4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 69)

[00534] O ácido 4-hidróxi-3-trifluorometil-benzóico (151 mg, 0,73 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil acetamida (2,0 ml) e depois resfriado até -20°C . O cloreto de tionila (0,073 ml, 1,00 mmol) foi adicionado a este e agitado a -20°C por 30 minutos. O 5-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina dissolvido em N,N-dimetil acetamida (1,0 ml) foi adicionado a este às gotas e depois agitado a -20°C por 20 minutos, e depois agitado na temperatura ambiente por 15 horas. A água foi adicionada a este e a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O sólido resultante residual foi recristalizado a partir de diclorometano para obter o composto alvo 69, isto é, (4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona, como um sólido branco (176 mg, 78 %).

[00535] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz}); \delta = 11,27$ (br s, 1H), 7,67-7,75 (m, 4H), 7,08 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

[00536] MS(ESI); 339,1(M^++1).

Exemplo 70)

Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(1H-indol-4-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 70)

a) Síntese de 7-(1H-indol-4-il)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00537] A 3 ml de tetraidrofurano(THF)/0,5 ml de água destilada, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (80,0 mg, 0,37 mmol), o 4-

(4,4,5,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-indol (109 mg, 0,45 mmol), carbonato de potássio (103 mg, 0,74 mmol) e o tetracis trifenilfosfino paládio (172 mg, 0,15 mmol) foram adicionados e agitados a 80°C por 4 horas. Após o término da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 40:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter 7-(1H-indol-4-il)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (130 mg).

[00538] ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz); δ = 8,41 (br s, 1H), 7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 - 7,25 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3 Hz, 1,4 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,91 (br s, 1H), 3,47 (m, 2H).

[00539] MS(ESI): 252,1 (M⁺⁺1).

b) Síntese de (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(1H-indol-4-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00540] Em um frasco de 10 ml, o 7-(1H-indol-4-il)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (130 mg, 0,52 mmol) e o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (204 mg, 0,62 mmol) foram dissolvidos em diclorometano. Trietilamina (0,36 ml, 2,59 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 3 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica de amina eluindo com um solvente de diclorometano. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(1H-indol-4-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona como um sólido branco (129 mg, 64 % em duas etapas).

[00541] ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz); δ = 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,32 (br s, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).

[00542] MS(ESI): 541,9 (M^{+1}).

c) Síntese de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(1H-indol-4-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona

[00543] Em um frasco de 10 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(1H-indol-4-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (124 mg, 0,23 mmol), brometo de lítio (246 mg, 2,83 mmol) e piperazina (29 mg, 0,34 mmol) foram dissolvidos em 5 ml de N,N-dimetil formamida (DMF), e depois agitados a 100°C por 2 horas. Após o término da reação adiciona-se água às gotas, a mistura foi ajustada a condição ácida fraca ($\text{pH} = 6$) com 1N de ácido clorídrico. O sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada. O sólido resultante foi recristalizado a partir de metanol para obter o composto alvo 70, isto é, (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(1H-indol-4-il)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (77 mg, 64 %).

[00544] ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 300MHz); δ = 11,26 (br s, 1H), 10,62 (br s, 1H), 8,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,98 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,17 (br s, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,94 (m, 2H).

[00545] MS(ESI): 527,9 (M^{+1}).

Exemplo 71)

Síntese de sal do ácido sulfúrico de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 71)

[00546] Em um frasco de 25 ml, o (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (100 mg, 0,24 mmol) foi colocado em suspensão em tetraidrofurano (8 ml) e a mistura foi dissolvida sob aquecimento. Após resfriar à temperatura ambiente, solução 1M de ácido

sulfúrico foi adicionado a este às gotas. O sólido formado foi filtrado para obter o composto alvo 71 como um sólido branco (78 mg, 69 %).

[00547] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 9,01$ (s, 1H), 8,44(d, J = 6,6Hz, 1H), 7,82(s, 2H), 7,53(d, J = 6,3Hz, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 2H), 4,05 - 3,96(m, 2H).

[00548] MS(ESI); 412,9 (M^++1).

Exemplo 72)

Síntese de sal de (2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)-fenolato de sódio (composto 72)

[00549] Em um frasco de 100 ml, o (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (500 mg, 1,20 mmol) foi colocado em suspensão em tetraidrofurano (40 ml) e a mistura foi dissolvida sob aquecimento. Após resfriar à temperatura ambiente, 10N de solução de hidróxido de sódio foram adicionados a este às gotas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em um solvente de acetonitrila e água (razão de 1:1, 80 ml) para obter o composto alvo 72 como uma espuma branca não cristalina (240 mg, 48 %).

[00550] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,31$ (s, 1H), 7,99(d, J = 5,7Hz, 1H), 7,49(s, 2H), 6,94(d, J = 5,7Hz 1H), 4,38 - 4,21(m, 2H), 3,97 - 3,85(m, 2H).

[00551] MS(ESI); 412,8 (M^++1).

Exemplo 73)

Síntese de sal (2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)-fenolato de potássio (composto 73)

[00552] Em um frasco de 100 ml, o (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (500 mg, 1,20 mmol) foi colocado em suspensão em tetraidrofurano (40 ml) e a mistura foi dissolvida sob aquecimento. Após resfriar à temperatura ambiente, 10N de solução de hidróxido de potássio foi adicionado a este às gotas. O solvente foi evaporado

sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em um solvente de acetonitrila e água (razão de 1:1, 80 ml), e seco por congelamento para obter o composto alvo 73 como uma espuma branca não cristalina (480 mg, 92 %).

[00553] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 8,30(\text{s}, 1\text{H}), 7,98(\text{d}, J = 5,4\text{Hz}, 1\text{H}), 7,47(\text{s}, 2\text{H}), 6,89(\text{d}, J = 5,1\text{Hz}, 1\text{H}), 4,35 - 4,25(\text{m}, 2\text{H}), 3,95 - 3,85(\text{m}, 2\text{H})$.

[00554] MS(ESI); 412,9 (M^++1).

Exemplo 74)

Síntese de sal de ácido (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanotiona trifluoroacético (composto 74)

[00555] Em um frasco de 25 ml, o (3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanotiona (100 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil formamida, e piperazina (28,4 mg, 1,5 equivalentes) e brometo de lítio (76,4 mg, 4 equivalentes) foram adicionados a este, e depois agitados a 100°C por 15 horas. Sob pressão reduzida, N,N-dimetil formamida foi removido e água foi adicionada, e depois a suspensão foi ajustada para pH 6 a 7 com 1N de ácido clorídrico e agitada por 30 minutos. O sólido resultante foi purificado por cromatografia líquida de média pressão (MPLC) eluindo com um solvente de acetonitrila:água = 90:1 contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético. As frações contendo o produto foram coletadas e secas por congelamento para obter o composto alvo 74 como um sólido amarelo (50 mg, 49 %).

[00556] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; 8,22(d, J = 5,2Hz, 1H), 8,10(br s, 1H), 7,73(s, 2H), 7,24(d, J = 5,2Hz, 1H), 4,71(m, 2H), 4,51(m, 2H).

[00557] MS(ESI): 428,8(M^++1).

Exemplo 75)

Síntese de 1-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-pirrolidin-2-ona (composto 75)

a) Síntese de 1-(2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-pirrolidin-2-ona

[00558] Em um frasco de 5 ml, o 7-bromo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (120 mg, 0,558 mmol), o pirrolidin-2-ona (142 mg, 1,668 mmol), o tris(dibenzilideno acetona)dipaládio(0) (Pd_2dba_3) (51 mg, 0,056 mmol) e o xantfos (96 mg, 0,166 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil acetamida (1 ml). O carbonato de césio (Cs_2CO_3) (364 mg, 1,117 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 10 minutos, e novamente reagidos a 150°C por 20 minutos usando dispositivo de microondas (50W). A mistura de reação foi filtrada em celite 545 e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 19:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido amarelo claro (120 mg, 98 %).

[00559] MS(ESI); 220,2 (M^++1).

b) Síntese de 1-[1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-pirrolidin-2-ona

[00560] Em um frasco de 10 ml, o 1-[1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-pirrolidin-2-ona (120 mg, 0,547 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 ml). O diisopropilamina (160 μl , 0,919 mmol) foi adicionado a este e depois agitado a 0°C por 10 minutos, e depois o cloreto de 3,5-dibromo-4-metóxi-benzoíla (180 mg, 0,264 mmol) foi adicionado e agitado na temperatura ambiente por 1 hora. À mistura de reação, água (20 ml) foi adicionada e agitada na temperatura ambiente 10 minutos. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (30 ml) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:acetato de etila = 1:2. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido branco (6 mg, 2,1 %).

[00561] ^1H -RMN(CD_3OD , 300MHz); δ = 8,23(s, 1H), 8,17(s, 1H), 7,68(s, 2H), 4,46(t, J = 4,6Hz, 2H), 3,99 - 3,92(m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (t, J

= 6,9Hz, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 2H).

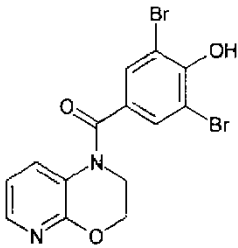
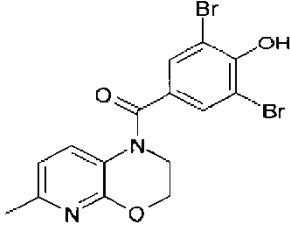
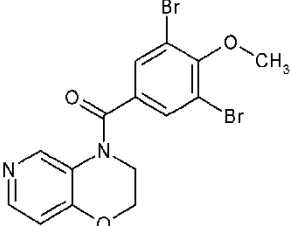
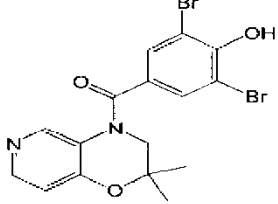
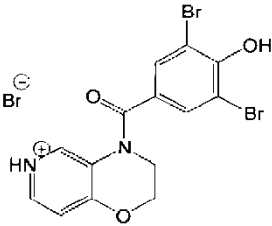
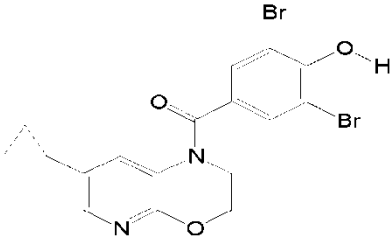
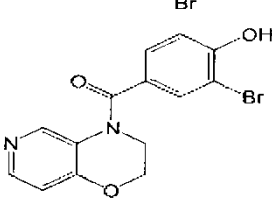
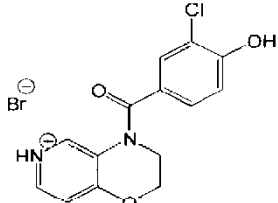
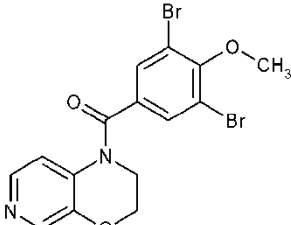
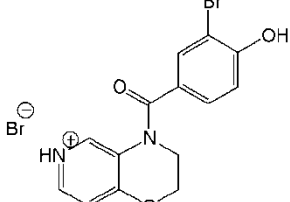
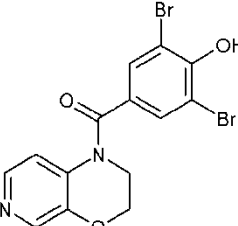
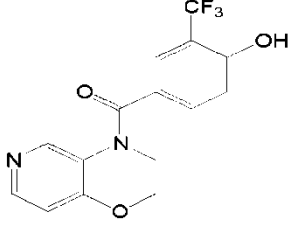
c) Síntese de 1-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-pirrolidin-2-ona

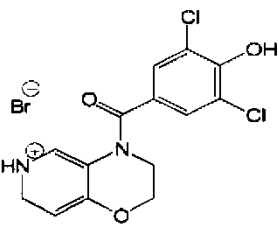
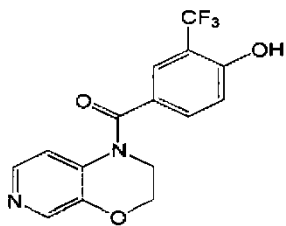
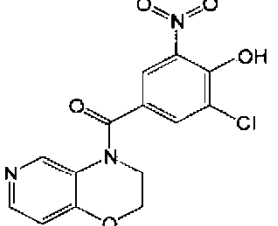
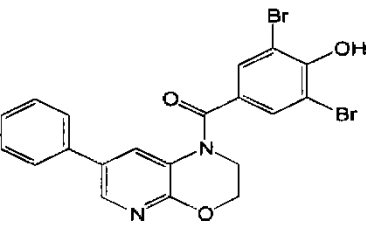
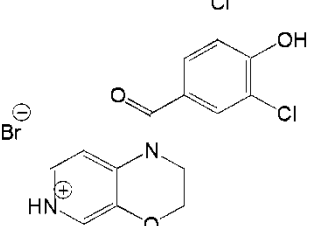
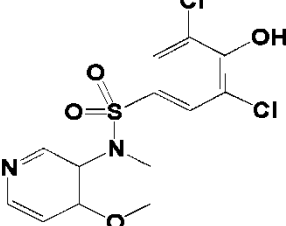
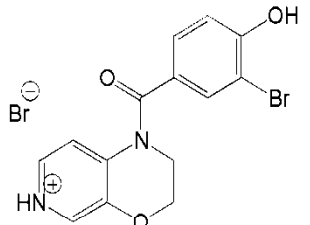
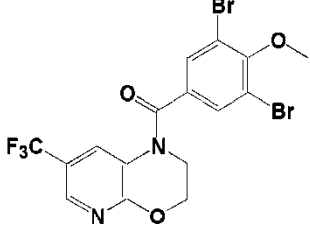
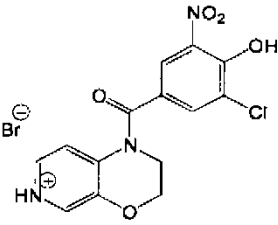
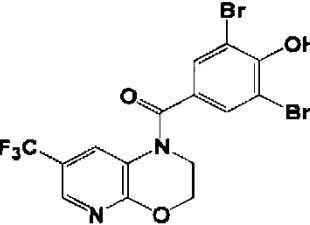
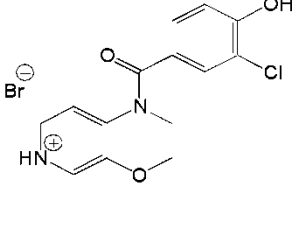
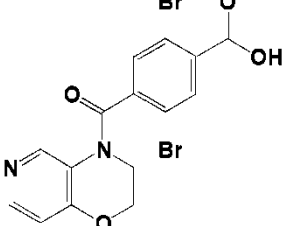
[00562] Em um frasco de 10 ml, o 1-[1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-pirrolidin-2-ona (6 mg, 0,0117 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 ml), e depois resfriado até 0°C. 1,0M de tribrometo de boro dissolvido em diclorometano (0,2 ml, 0,2 mmol) foi adicionado a este e depois agitado na temperatura ambiente por 24 horas. O diclorometano (3ml) e o metanol (0,1 ml) foram adicionados e depois agitados por 10 minutos, filtrados e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:acetato de etila:metanol = 20:1:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter o composto alvo 75 como um sólido marrom (4,6 mg, 79 %).

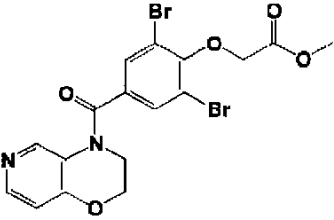
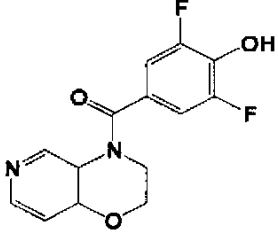
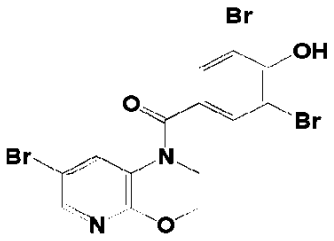
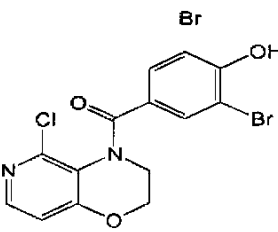
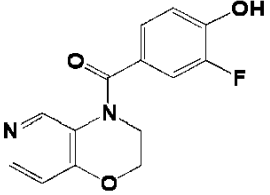
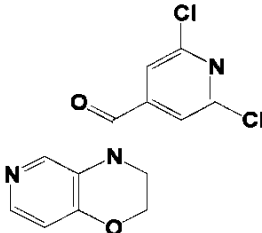
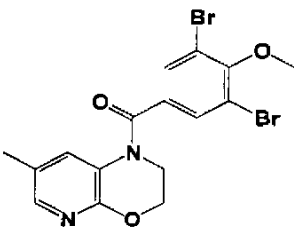
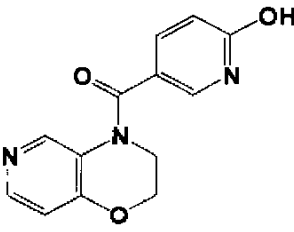
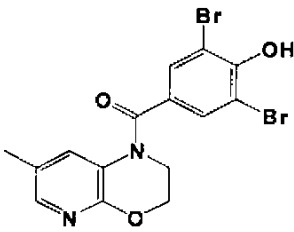
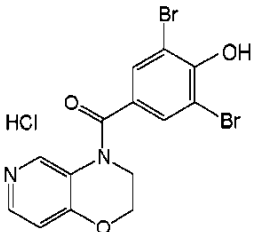
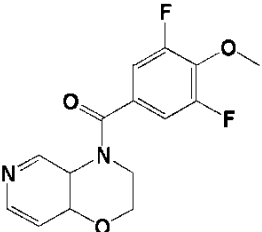
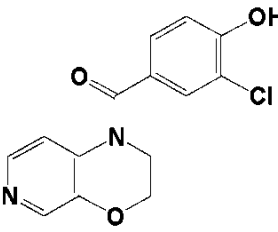
[00563] $^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz}); \delta = 8,22(\text{s}, 1\text{H}), 8,20(\text{s}, 1\text{H}), 7,68(\text{s}, 2\text{H}), 4,44(\text{t}, J = 4,6\text{Hz}, 2\text{H}), 3,95(\text{t}, J = 4,6\text{Hz}, 2\text{H}), 3,77(\text{t}, J = 7,6\text{Hz}, 2\text{H}), 2,55(\text{m}, 2\text{H}), 2,22 - 2,12(\text{m}, 2\text{H}).$

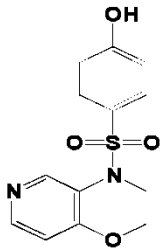
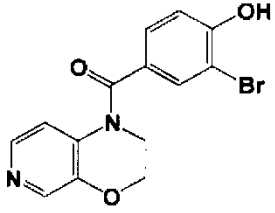
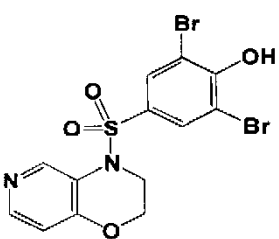
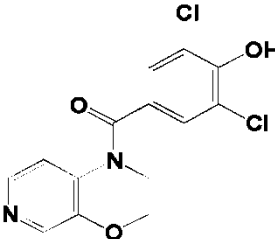
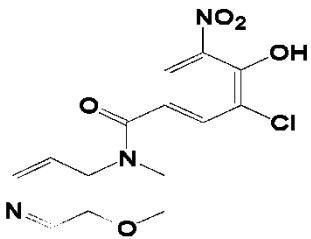
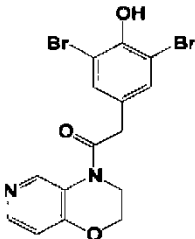
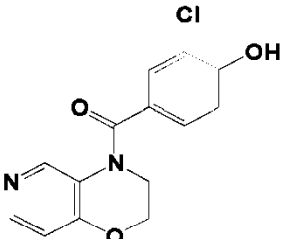
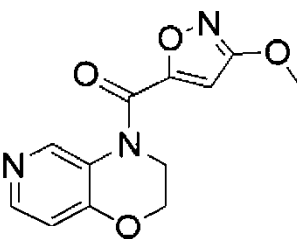
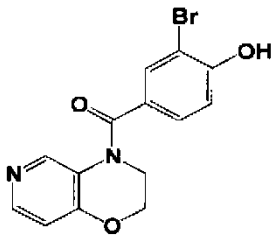
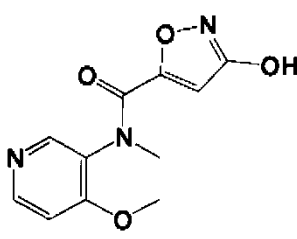
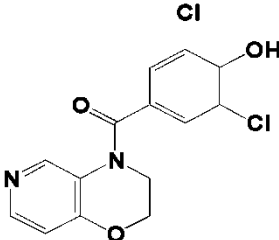
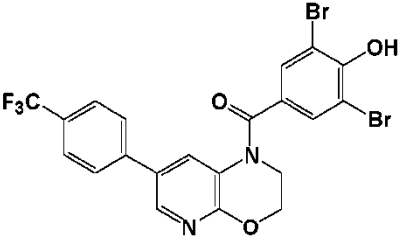
[00564] MS(ESI); 495,9($\text{M}^+ + 1$).

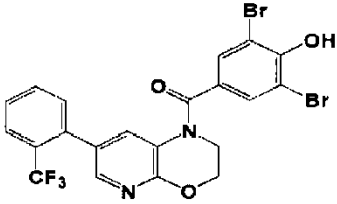
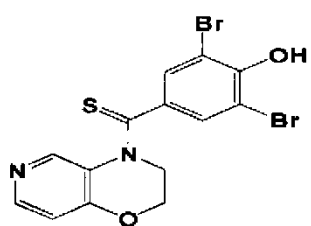
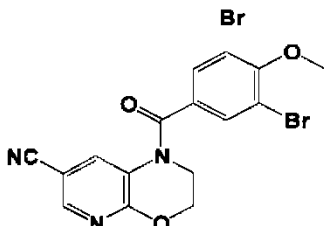
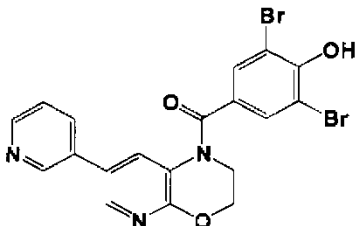
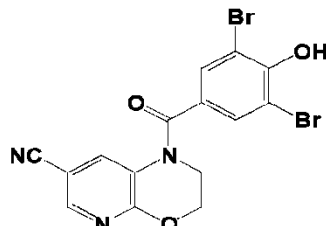
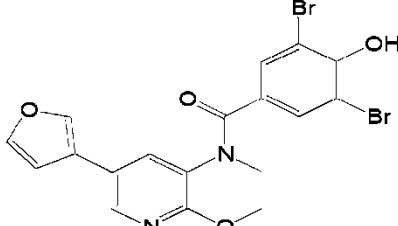
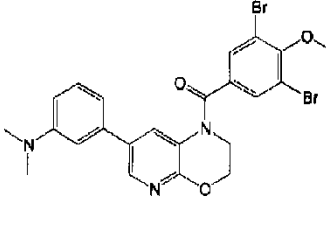
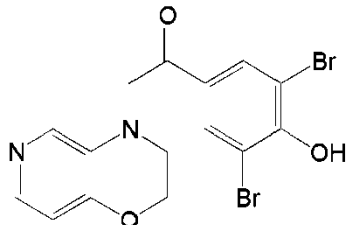
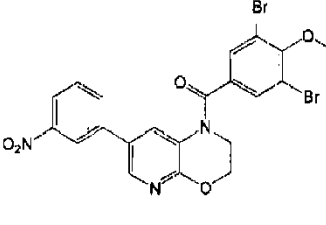
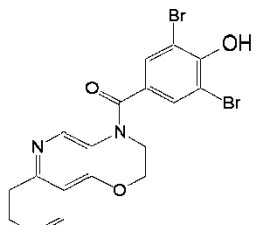
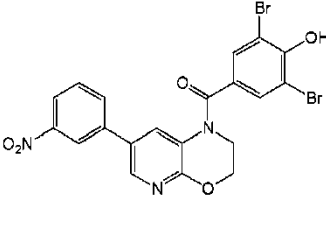
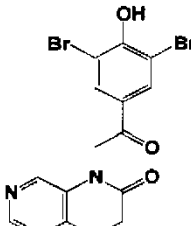
[00565] As estruturas dos compostos preparadas nos Exemplos acima são apresentadas na seguinte tabela.

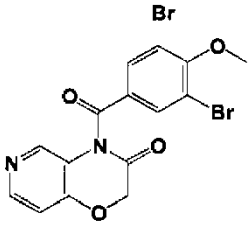
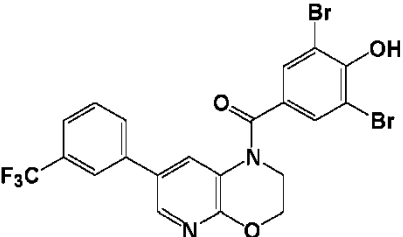
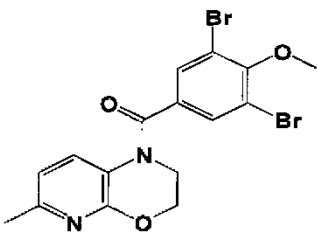
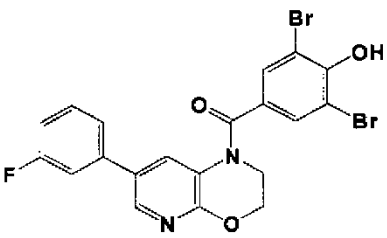
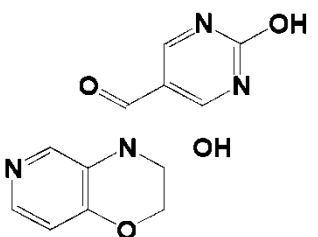
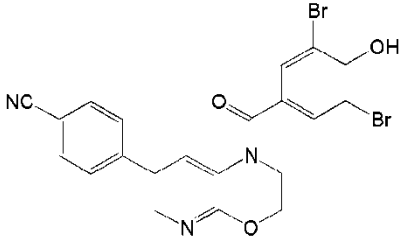
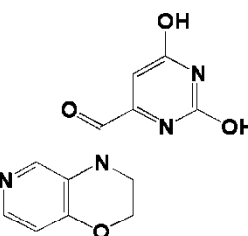
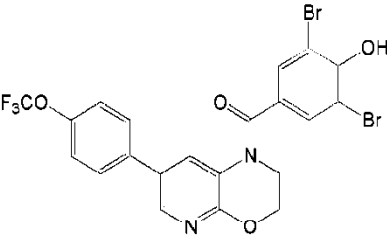
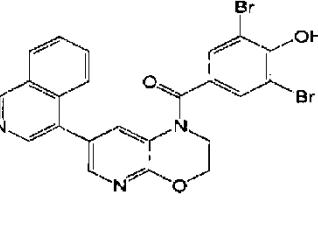
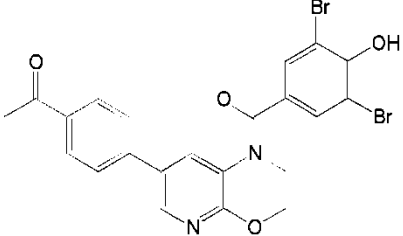
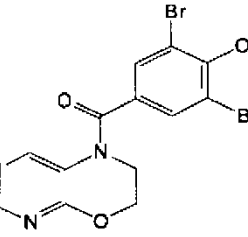
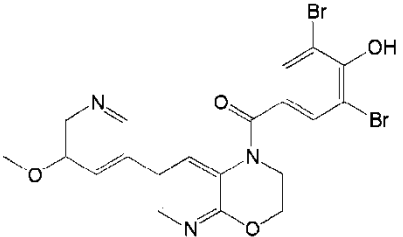
Estrutura	Comp No.	Estrutura	Comp No.
	1		7
	2		8
	3		9
	4		10
	5		11
	6		12

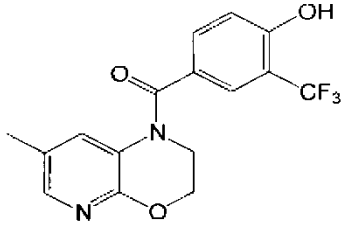
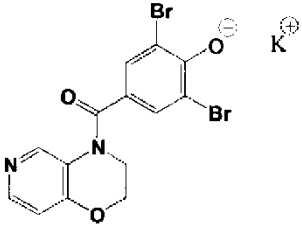
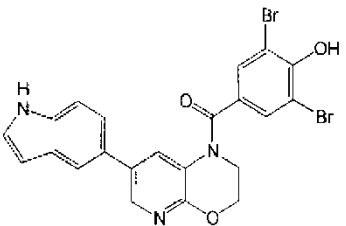
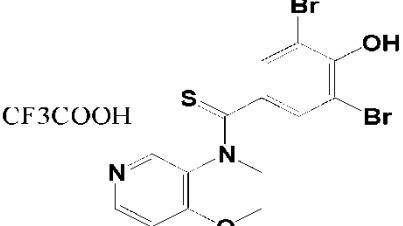
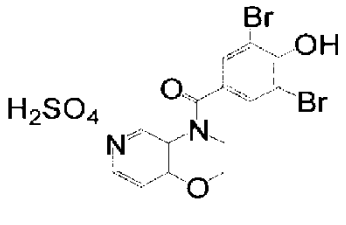
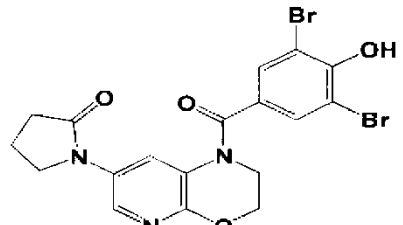
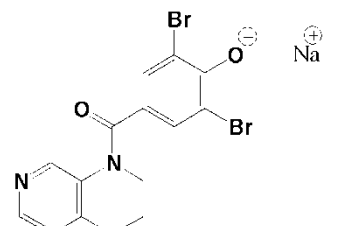
Estrutura	Comp No.	Estrutura	Comp No.
	13		19
	14		20
	15		21
	16		22-1
	17		22-2
	18		23

Estrutura	Comp No.	Estrutura	Comp No.
	24		29
	25		30
	26		31
	27-1		32
	27-2		33
	28		34

Estrutura	Comp No.	Estrutura	Comp No.
	35-1		40
	35-2		41
	36		42
	37		43
	38		44
	39		45

Estrutura	Comp No.	Estrutura	Comp No.
	46		51
	47-1		52
	47-2		53
	48		54
	49		55
	50		56

Estrutura	Comp No.	Estrutura	Comp No.
	57		63
	58		64
	59		65
	60		66
	61		67
	62		68

Estrutura	Comp No.	Estrutura	Comp No.
	69		73
	70		74
	71		75
	72		

Exemplo de síntese do Intermediário (1)

Síntese de 5-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

a) Síntese de 5-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

[00566] O 3-amino-5-metil-piridin-2-ol (1,32 g, 10,6 mmol) foi dissolvido em 50 ml de N,N-dimetil formamida anidro sob uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de cloreto de cloroacetila (1,02 ml, 12,72 mmol) foi adicionada a este às gotas na temperatura ambiente. Após agitar por 30 minutos, carbonato de potássio (3,7 g, 26,5 mmol) foi adicionado a este às gotas na temperatura ambiente, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C e depois agitada por 18 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura

ambiente e a reação foi extinta adicionando-se água. A camada orgânica foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi lavada com água e a solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter um sólido amarelo palha (424 mg). O sólido resultante foi usado nesta etapa novamente sem purificação.

[00567] ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300MHz); δ = 10,2 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).

[00568] MS(ESI); 165,0(M^+ +1).

b) Síntese de 5-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00569] O 5-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (424 mg, 2,58 mmol) foi dissolvido em 20 ml de tetraidrofurano anidro sob uma atmosfera de nitrogênio, e depois resfriado até 0°C. 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (5,16 ml, 5,16 mmol) foi adicionado a este às gotas e depois agitado por 30 minutos. A temperatura de reação foi elevada à temperatura ambiente e depois agitada por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada até 0°C novamente e água (0,2 ml), solução de hidróxido de sódio a 10 % (0,4 ml) e água (0,6 ml) foram adicionados a este às gotas nesta ordem, e agitadas vigorosamente na temperatura ambiente por 1 hora. O precipitado formado foi filtrado e lavado com acetato de etila em excesso. O filtrado foi lavado com água e solução salina saturada, seco em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para obter 5-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (100 mg, 26 % em duas etapas).

[00570] ^1H -RMN(CDCl_3 , 300MHz); δ = 7,42 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,74 (br s, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).

[00571] MS(ESI); 151,0(M^+ +1).

Exemplo de síntese do Intermediário (2)

Síntese de 7-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

a) Síntese de 2-cloro-5-metil-3-nitro-piridina

[00572] O 5-metil-3-nitro-piridin-2-ol (5 g, 32,4 mmol) e o cloreto de benziltrimetil amônio (3,01 g, 16,2 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila, e oxicloreto de fósforo (9,0 ml, 97,2 mmol) foi adicionado a este e agitado a 80°C por 6 horas. A mistura de reação foi resfriada e despejada dentro da água gelada para extinguir a reação, e extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter 2-cloro-5-metil-3-nitro-piridina como um sólido amarelo (5,39 g, 97 %).

[00573] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 8,45 (d, 1H, J = 2,3Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,3Hz), 2,46 (s, 3H).

[00574] MS(ESI); 173,0(M⁺+1).

b) Síntese de éster metílico do ácido(5-metil-3-nitro-piridin-2-ilóxi)- acético

[00575] O éster metílico do ácido hidróxi-acético (3,96 g, 47,0 mmol) foi dissolvido em 50 ml de tetraidrofurano anidro sob uma atmosfera de nitrogênio, e hidreto de sódio (2,01 g, 53,2 mmol) foi adicionado a este na temperatura ambiente. Após agitar por 30 minutos, 2-cloro-5-metil-3-nitro-piridina (5,39 g, 31,3 mmol) dissolvido em 15 ml de tetraidrofurano anidro foi adicionado às gotas na temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 18 horas. Após o término da reação adiciona-se água, a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi recristalizado a partir de diclorometano e éter para obter éster metílico do ácido (5-metil-3-nitro-piridin-2-ilóxi)-acético como um sólido amarelo (5,47 g, 77 %).

[00576] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,16$ (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,36(s, 3H).

[00577] MS(ESI); 227,0($\text{M}^+ + 1$).

c) Síntese de 7-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

[00578] Em um frasco redondo de 250 ml, o éster metílico do ácido (5-metil-3-nitro-piridin-2-ilóxi)-acético (5,47 g, 23,9 mmol) e o tetracloreto de estanho (18,1 g, 95,6 mmol) foram dissolvidos em 24 ml de ácido clorídrico concentrado, e depois agitados a 80°C por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente, neutralizada com solução de NaOH a 10 %, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 19:1. O sólido resultante foi recristalizado a partir de diclorometano/metanol/tetraidrofurano para obter 7-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona como um sólido marrom-pálido (2,65 g, 67 %).

[00579] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,17$ (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

[00580] MS(ESI); 165,0($\text{M}^+ + 1$).

d) Síntese de 5-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00581] O 5-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (1,5 g, 9,1 mmol) foi dissolvido em 20 ml de tetraidrofurano anidro sob uma atmosfera de nitrogênio, e depois resfriado até 0°C. 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (11 ml, 10,9 mmol) foi adicionado a este às gotas e depois agitado por 30 minutos. A temperatura de reação foi elevada à temperatura ambiente e agitado por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada até 0°C novamente e água (0,3 ml), solução de hidróxido de sódio a 10 % (0,6 ml) e água (0,9 ml) foram adicionadas a este às gotas nesta ordem, e depois agitadas vigorosamente na temperatura ambiente por 1 hora. O sólido

formado foi filtrado e lavado com acetato de etila em excesso. O filtrado foi lavado com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para obter 5-metil-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como um sólido branco (680 mg, 50 %).

[00582] ^1H -RMN(CDCl_3 , 300MHz); δ = 7,42 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,74 (br s, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).

[00583] MS(ESI); 151,0(M^+ +1).

Exemplo de síntese do Intermediário (3)

Síntese de 7-bromo-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

a) Síntese de éster metílico do ácido (5-bromo-3-nitro-piridin-2-ilóxi)-acético

[00584] Éster metílico do ácido hidróxi-acético (46 mg, 0,50 mmol) foi dissolvido em 2 ml de tetraidrofurano anidro sob uma atmosfera de nitrogênio, e o hidreto de sódio (40 mg, 1,0 mmol) foi adicionado a este na temperatura ambiente. Após agitar por 30 minutos, o 5-bromo-2-cloro-3-nitro-piridina (100 mg, 0,42 mmol) dissolvido em 1 ml de tetraidrofurano anidro foi adicionado às gotas na temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 18 horas. Após o término da reação adiciona-se água, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de n-hexano:acetato de etila = 9:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter éster metílico do ácido (5-bromo-3-nitro-piridin-2-ilóxi)-acético como um sólido amarelo (144 mg, 99 %).

[00585] ^1H -RMN(CDCl_3 , 300MHz); δ = 8,47 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,3Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

[00586] MS(ESI); 290,9(M^+ +1).

b) Síntese de 7-bromo-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

[00587] Em um frasco redondo de 10 ml, o éster metílico do ácido (5-

bromo-3-nitro-piridin-2-ilóxi)-acético (144 mg, 0,49 mmol) e o tetracloreto de estanho (375 mg, 1,96 mmol) foram dissolvidos em 3 ml de ácido clorídrico concentrado, e depois agitados a 80°C por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente, neutralizada com solução de hidróxido de sódio a 10 % , e extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi recristalizado a partir de tetraidrofurano e metanol para obter 7-bromo-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona como um sólido branco (59 mg, 52 %).

[00588] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 11,0 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,3Hz, 1H), 4,81 (s, 2H).

[00589] MS(ESI); 228,9(M⁺+1).

Exemplo de síntese do Intermediário (4)

Síntese de 7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

a) Síntese de 2-cloro-5-fluoro-3-nitro-piridina

[00590] O 5-fluoro-3-nitro-piridin-2-ol (2 g, 12,7 mmol) e o cloreto de benziltrimetil amônio (1,17 g, 6,35 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila, e o oxicloreto de fósforo (3,5 ml, 38,1 mmol) foi adicionado a este e agitado a 80°C por 6 horas. A mistura de reação foi resfriada e despejada dentro da água gelada para extinguir a reação, e extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 30:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um líquido amarelo (1,57 g, 70 %).

[00591] ¹H-RMN(CDCI₃, 300MHz); δ = 8,56 (d, J = 2,7Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 6,5Hz, 2,7Hz, 1H).

[00592] MS(ESI); 176,9(M⁺+1).

b) Síntese do éster metílico do ácido (5-fluoro-3-nitro-piridin-2-ilóxi)-acético

[00593] O éster metílico do ácido hidróxi-acético (0,96 g, 10,7 mmol) foi dissolvido em 2 ml de tetraidrofurano anidro sob uma atmosfera de nitrogênio, e o hidreto de sódio (0,42 g, 10,7 mmol) foi adicionado a este na temperatura ambiente. Após agitar por 30 minutos, o 2-cloro-5-fluoro-3-nitropiridina (1,57 g, 8,89 mmol) dissolvido em 15 ml de tetraidrofurano anidro foi adicionado às gotas na temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 18 horas. Após o término da reação adiciona-se água, a mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de n-hexano:acetato de etila = 9:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter éster metílico do ácido (5-fluoro-3-nitropiridin-2-ilóxi)-acético como um líquido amarelo (1,35 g, 66 %).

[00594] $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; $\delta = 8,25$ (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 8,40 (dd, $J = 6,9\text{Hz}$, 2,7H, 1H z), 5,06 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

[00595] MS(ESI); 231,1(M^++1).

c) Síntese de 7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

[00596] Em um frasco redondo de 250 ml, o éster metílico do ácido (5-fluoro-3-nitropiridin-2-ilóxi)-acético (1,35 g, 5,87 mmol) e o tetracloreto de estanho (4,45 g, 23,48 mmol) foram dissolvidos em 15 ml de ácido clorídrico concentrado, e depois agitados a 80°C por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente, neutralizada com solução de hidróxido de sódio a 10 % , e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi recristalizado a partir de tetraidrofurano e metanol para obter 7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona como um sólido bege (0,70 g, 71 %).

[00597] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, 300\text{MHz})$; $\delta = 11,0$ (br s, 1H), 7,77 (d, J

= 2,7Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4Hz, 2,7Hz, 1H), 4,78 (s, 2H).

[00598] MS(ESI); 168,9(M⁺+1).

Exemplo de síntese do Intermediário (5)

Síntese de 8-cloro-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

a) Síntese de 2,4-dicloro-3-nitro-piridina

[00599] O 3-nitro-piridin-2,4-diol (5,0 g, 0,032 mmol) foi dissolvido em oxiclreto de fósforo (30 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 100°C e agitada por 18 horas. A mistura de reação foi resfriada até 0°C e a reação foi extinta adicionando-se água lentamente, e água de amônia (NH₄OH) foi adicionado a esta às gotas para neutralizar a mistura. A camada orgânica foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas sob pressão reduzida para obter sólido marrom-pálido (4,01 g, 65 %).

[00600] ¹H-RMN(CDCl₃, 300MHz); δ = 8,44 (d, J = 5,4Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,4Hz, 1H).

b) Síntese de 4-cloro-3-nitro-piridin-2-ol

[00601] O 2,4-dicloro-3-nitro-piridina (4,01 g, 20,8 mmol) e acetato de céσιο (8,0 g, 41,6 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil formamida anidro (104 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida a 80°C e agitada por 18 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente a reação foi extinta adicionando-se água. A camada orgânica foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter um sólido amarelo claro (1,69 g, 47 %).

[00602] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 8,24 (d, J = 5,7Hz, 1H),

7,09 (d, J = 5,7Hz, 1H).

c) Síntese de 3-amino-4-cloro-piridin-2-ol

[00603] O 4-cloro-3-nitro-piridin-2-ol (1,69 g, 9,72 mmol) e o dicloreto de estanho diidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (10,97 g, 48,62 mmol) foram dissolvidos em etanol (32 ml), aquecidos a 70°C e agitados por 2 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e o etanol foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi neutralizado com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, e extraído com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para obter um sólido amarelo claro (650 mg, 46 %).

[00604] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 10,8$ (br s, 1H), 7,45 (d, J = 5,4Hz, 1H), 6,69 (d, J = 5,1Hz, 1H), 4,73 (br s, 2H).

d) Síntese de 8-cloro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

[00605] O 3-amino-4-cloro-piridin-2-ol (650 mg, 4,49 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetil formamida anidro (22 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de cloreto de cloroacetila (0,394 ml, 4,94 mmol) foi adicionada a este às gotas na temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. Carbonato de potássio (1,55 g, 11,24 mmol) foi adicionado a este às gotas na temperatura ambiente, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C e agitada por 18 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e água foi adicionada para extinguir a reação, e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de diclorometano e éter diisopropílico para obter um sólido branco (608 mg, 73 %).

[00606] $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, 300\text{MHz)}$; $\delta = 10,6$ (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,4Hz, 1H), 4,75 (s, 2H).

e) Síntese de 8-cloro-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina

[00607] O 8-cloro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona (600 mg, 3,25 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano anidro (16 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio, e depois resfriado até 0°C. 1,0M de alumínio hidreto de lítio dissolvido em tetraidrofurano (6,5 ml, 6,50 mmol) foi adicionado a este às gotas, e depois agitado por 30 minutos. A temperatura de reação foi elevada a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada até 0°C novamente, e água (0,26 ml), solução de hidróxido de sódio a 10 % (0,52 ml) e água (0,78 ml) foram adicionados a este às gotas nesta ordem, e depois agitados vigorosamente na temperatura ambiente por 1 hora. O sólido formado foi filtrado e lavado com acetato de etila em excesso.

[00608] O filtrado foi lavado com água e solução salina saturada, seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrado e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica eluindo com um solvente de diclorometano:metanol = 50:1. As frações contendo o produto foram coletadas e evaporadas para obter um sólido amarelo (385 mg, 70 %).

[00609] ¹H-RMN(DMSO-d₆, 300MHz); δ = 7,47 (d, J = 5,4Hz, 1H), 6,72 (d, J = 5,1Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 6,72 (m, 2H).

Exemplo Experimental 1: Teste para inibir a atividade de recaptção de urato por intermédio de hURAT1

[super expressão de hURAT1 pela transfecção transitória na linhagem celular do rim humano]

[00610] Uma linhagem celular do rim humano, HEK293 foi incubada usando-se o meio OptiMEM em um prato de 100 mm a (3*10⁶ células) por 24 horas. Por ordem da expressão de hURAT1, uma solução de mistura de transfecção (Fugene6 18µl:hURAT1 DNA 6 µl = 3:1, em 600 µl de meio de OptiMEM/prato) foi preparada e mantida por 15 minutos na temperatura ambiente. Para cada prato, 600 µl da solução de mistura foram injetados e

depois incubados em uma incubadora de células a 37°C por 24 horas. A linhagem celular HEK293 super expressada por hURAT1 foi tripsinizada e as células foram retiradas. As células foram recolocadas em suspensão no meio e semeadas em 6×10^5 células/reservatório e incubadas por 24 horas em uma placa de 24 reservatórios que foi revestido na superfície com Poli-D-Lisina.

[Ensaio de transporte de ácido úrico em linhagem de célula HEK293 que super expressam hURAT1]

[00611] Cada composto da presente invenção preparado nos exemplos foi dissolvido em DMSO como uma solução de estoque de amostra 1000 vezes concentrada com várias concentrações para examinar. Para cada concentração, a solução de estoque de amostra foi diluída em PBS (1 μ l em 800 μ l de PBS) como solução de amostra de trabalho 1,25 vezes concentrada para obter as concentrações finais de 0,01, 0,1, 1 e 10 μ M. A linhagem celular que super expressa hURAT1 foi lavada com 1 ml de PBS. Após lavar, o PBS foi descartado e a solução de amostra foi diluída 1,25 vezes com PBS. A pré-incubação das células com 200 μ l/reservatório da solução de amostra fabricada acima foi conduzida por 30 minutos em uma incubadora celular a 37°C. Após a incubação, cada reservatório foi tratado com 50 μ l de PBS contendo 500 μ M de [14 C]-ácido úrico (final 100 μ M de ácido úrico/reservatório). As células foram incubadas por 2 minutos. As células foram lavadas duas vezes com 1 ml de PBS.

[00612] Para medir a captação de ácido úrico, cada reservatório foi tratado com 150 μ l de tampão de M-per (PIERCE) e mantido na incubadora celular a 37°C por 30 minutos para fabricar lisatos celulares. 150 μ l dos lisatos celulares foram transferidos no tubo de teste e 4 ml do coquetel de cintilação foram adicionados. O valor CPM do [14 C]-ácido úrico absorvido nas células foi detectado usando o contador de cintilação líquido. A IC₅₀ para a inibição da captação de ácido úrico para cada amostra de teste foi analisada através do processamento computacional numérico. Os resultados são

mostrados na Tabela 1.

[Tabela 1] Nível da inibição de recaptção do ácido úrico

Composto Nº	IC ₅₀ (µM) hURAT	Composto Nº	IC ₅₀ (µM) hURAT	Composto Nº	IC ₅₀ (µM) hURAT
1	0,079	22-1	0,0888	49	0,311
2	0,1365	22-2	0,0043	50	0,0044
3	0,0165	24	0,3635	51	0,0115
4	0,023	25	0,0073	52	0,0103
5	0,1745	27-1	0,036	53	0,0562
6	0,0565	27-2	0,012	55	0,0488
7	0,3	29	0,2346	58	0,7417
8	0,353	30	0,028	61	0,002
9	0,02	35-2	0,277	62	0,1284
10	0,334	36	0,1745	63	0,0123
11	0,175	37	0,2117	64	0,007
12	0,0408	38	0,0964	65	0,003
13	0,337	39	0,0884	66	0,0358
14	0,1255	41	0,3755	67	0,0078
15	0,458	42	0,2	68	0,0232
16	0,93	45	0,0197	69	0,0331
17	1	46	0,0047	70	0,0048
19	0,2687	47-1	0,5162	74	0,006
20	0,034	47-2	0,0179		
21	0,954	48	0,0933		

Exemplo Experimental 2: Ensaio de inibição da enzima CYP2C9

[00613] Cada composto da presente invenção preparado nos exemplos foi dissolvido em DMSO e ajustada a concentração em 10 mM de solução de estoque de amostra. Fazer a diluição em série em uma escala de 10 vezes em DMSO começando de 10 mM a 0,01 mM (estoque concentrado em 500 vezes). Após agitar completamente por 10 segundos, a solução de amostra foi sonificada por 1 hora. A solução de estoque de amostra foi diluída em água destilada em 125 vezes (por exemplo, adicionado 2 µl de uma solução de estoque de amostra em 248 µl de água destilada, solução de trabalho de amostra concentrada 4 vezes) e agitada por 15 minutos para obter a suspensão da amostra homogênea. Plaquear a solução de amostra do trabalho em uma placa de 96 reservatórios para fazer as concentrações finais de 0,02, 0,2, 2 e 20 µM. Cada reagente usado neste ensaio foi preparado seguindo as instruções do fabricante (Promega #V8792: V4790+V9790).

[Preparação da mistura de reação de CYP2C94 concentrada 4 vezes]

[00614] De acordo com o número das amostras de teste, 1,25 µl de uma

solução aquosa 1M de fosfato de potássio, solução de 1 µl de Luciferin-H (5 mM) e 0,5 µl de membrana CYP2C9 foram misturadas e preparadas em 9,75 µl de água destilada isenta de Luciferin. Para calibrar até a mesma quantidade de proteína com a membrana CYP2C9, a membrana CYP2C9 foi substituída por 0,26 µl de membrana de controle e adicionada a uma mistura tendo a mesma composição acima em 9,99 µl de água destilada isenta de Luciferin.

[Preparação de sistema de regeneração CYP2C9 NADPH concentrado 2 vezes]

[00615] De acordo com o número de amostras de teste, 2,5 µl de Solução A e 0,5 µl de Solução B fornecidas pelo kit foram misturados e preparados em 22 µl de água destilada isenta de Luciferin para fazer o total de 12,5 µl de mistura de reação.

[Preparação de tampão de detecção de Luciferin]

[00616] A um indicador de luciferin conhecido fornecido como um pó, 50 ml de uma solução tampão de P450-Glo® foram adicionados e misturados, e depois a mistura resultante foi mantida a -20°C ao abrigo da luz.

[Experiência]

[00617] Cada uma das amostras de teste foi alocada em uma placa branca de 96 reservatórios ao abrigo da luz com um volume de 12,5 µl, e como um ensaio a branco, 12,5 µl de um solvente tendo a condição como aquela das amostras de teste foram adicionados. A solução de mistura de CYP2C9 4 vezes concentrada pré-formulada foi alocada em cada amostra de teste e o ensaio a branco com um volume de 12,5 µl. Como um controle, 12,5 µl de água destilada foram adicionados a um reservatório e 12,5 µl da membrana de controle foram adicionados a este e misturados juntos. Após manter as misturas resultantes em um dispositivo termo estático a 37°C por 10 minutos, a solução de mistura de NADPH 2 vezes concentrada pré-formulada foi alocada em cada amostra de teste e o controle com um volume de 25 µl, o reservatório foi misturado, e mantido em um dispositivo termo estático a 37°C

por 30 minutos. Após manter as misturas resultantes, 50 µl de indicador de luciferin foram alocados em cada amostra de teste e controle, o reservatório foi misturado, e mantido em um dispositivo termo estático a 37°C por 20 minutos. A atividade da amostra de teste para a enzima CYP2C9 foi medida através do detector de fosforescência. O nível de inibição enzimática (IC₅₀) foi analisado usando uma fórmula fornecida pelo kit.

[00618] Os resultados são mostrados na Tabela 2. O valor IC₅₀ de referência de Benzbromarona foi indicado como 40 nM para inibir a enzima CYP2C9 [Dermot F. McGinnity *et al.*, Drug Metabolism and Disposition, 33, p1700-1707 (2005)]. Nesta experiência, o valor IC₅₀ da Benzbromarona foi de 51 nM e cada resultado dos compostos de teste foram mostrados na Tabela 2.

[Tabela 2] Nível de inibição enzimática

Composto Nº	IC ₅₀ (µM) CYP2C9	Composto Nº	IC ₅₀ (µM) CYP2C9	Composto Nº	IC ₅₀ (µM) CYP2C9
1	12,08	27-2	>20	50	1,26
2	>12	29	>20	51	8,8
3	24,5	30	>40	52	>20
4	24,3	31	>20	53	10,27
6	3,05	32	>20	54	>6
7	>20	34	19,58	55	8,87
8	>20	35-1	>20	56	>20
9	>20	35-2	>20	57	>20
10	>60	36	1,93	58	>20
11	>60	37	>20	59	>20
12	>60	38	>20	60	>20
13	>60	39	>20	61	1,23
14	16,56	40	15,09	62	>20
15	4,5	41	>20	63	1,11
16	3,5	42	18,39	64	5,54
18	9,7	43	>20	65	12,43
19	6,8	44	>20	66	1,34
20	5,2	45	1,18	68	1,39
21	1,11	46	1,09	69	>20
22-1	13,42	47-1	>20	70	10,79
22-2	9,45	47-2	>20	71	>20
24	>20	48	1,68	74	16,71
25	>20	49	>20	75	11,58
27-1	>20				

Experimental Exemplo 3: Teste para a solubilidade de acordo com o pH

[Primeira solução]

[00619] 2,0 g de cloreto de sódio foram dissolvidos em 7,0 ml de ácido clorídrico e água para fazer o volume total de 1000 ml. Esta solução era

incolor e transparente. Seu pH era de cerca de 1,2.

[Segunda solução]

[00620] A 250 ml de 0,2 mol/L de solução de diidrogeno fosfato de potássio, 118 ml de 0,2 mol/L de uma solução de hidróxido de sódio e água foram adicionados para fazer o volume total de 1000 ml. Esta solução era incolor e transparente. Seu pH era cerca de 6,8.

[Experiência]

[00621] Para os compostos da presente invenção preparados nos exemplos, as amostras de teste foram preparadas em cada uma da primeira e segunda soluções com uma concentração de 2 mg/ml. Esta solução de teste da amostra foi agitada por 10 segundos, sonificada por 1 minuto e aquecida até 37°C por 2 horas. A solução de teste da amostra aquecida foi filtrada para remover os compostos não dissolvidos nesta. À partir da solução filtrada, 100 µl da solução completamente dissolvida foram amostradas e 100 µl da acetonitrila foram adicionados a esta para fabricar a solução de teste da amostra. Para cada análise da solução de teste da amostra, a solubilidade foi medida usando-se a cromatografia líquida. Os resultados do teste de solubilidade na primeira e segunda soluções são mostrados na Tabela 3.

[Tabela 3] Solubilidade

Composto Nº	Solubilidade (µg/ml)		Composto Nº	Solubilidade (µg/ml)	
	pH 1,2	pH 6,8		pH 1,2	pH 6,8
1	56,1	276,8	33	1576,5	809,5
3	1420,1	886,5	35-2	1458,1	233,7
4	1927	970	36	1561,7	743,1
7	105,8	109,1	37	1931,1	114,2
8	986	344	39	1339,3	480,5
12	1882	132	40	1317,92	473,19
13	1395	847	41	808,87	156,54
14	1479	747,2	42	1310,4	142,6
15	1511	453	43	1260,4	1007,6
17	1612	1890	44	1960	2095,4
22-2	<0,1	153	47-2	6,4	329,6
24	1254,6	133,6	59	2242,5	676,2
27-2	207,3	578,9	60	2125,3	599,6
29	1085,7	381,9	62	34,8	624
30	7,2	332	71	2138,2	344,7
31	1846,64	198,66	72	1873,1	375,4
32	1960,9	1474	73	1153,1	565,1

Exemplo Experimental 4: Teste para o efeito uricosúrico no macaco

Cebus

[00622] Para o composto do exemplo 4 que apresentou atividade superior como descrito acima, sua atividade uricosúrica foi testada medindo-se o nível de ácido úrico no plasma e urina no macaco Cebus. O controle placebo (solução de MC a 0,5 %) e Benzbromarona foram administrados como um controle negativo e positivo, respectivamente.

[00623] O composto do exemplo foi administrado oralmente de acordo com o caminho da administração clínica. A dose administrada foi de 15 mg/kg para a Benzbromarona, e 15 mg/kg (mesma dose), 7,5 mg/kg e 3,75 mg/kg (doses menores) para o composto do exemplo 4. O composto do exemplo 4 foi preparado colocando-se em suspensão em um veículo (solução MC a 0,5 %). A amostra preparada foi suficientemente agitada para fabricar a suspensão homogênea, enchida em um injetor e administrada através do cateter oral de uma única vez. O cateter foi novamente lavado com a solução de MC a 0,5 % para remover a suspensão restante no cateter, deste modo administrando completamente as amostras totais no macaco Cebus. As amostras de teste preparadas acima foram administradas uma vez ao dia.

[00624] Após a administração, sangue e urina foram coletados como pontos de tempo indicados (0, 0,5, 1, 2, 4, 8, e 24 horas). As concentrações de ácido úrico, creatinina e ácido láctico no plasma e urina foram medidos para analisar o ácido úrico diminuído no plasma como reservatório como sua excreção de urina aumentada.

[00625] As taxas fracionais de excreção de ácido úrico (FE_{ua}) para cada grupo de teste (veículo, Benzbromarona, composto do exemplo 4) durante 0~8 horas foram medidas. As FE_{ua} do composto do exemplo 4 (3,75 mg/kg, 7,5 mg/kg e 15mg/kg) foram de 24,1±13,3 %, 31,6±13,3 % e 33,2±19,8 %, respectivamente, que mostrou efeitos superiores se comparado com o 8,5±1,5 % do grupo de controle placebo. O efeito de diminuição do ácido úrico no plasma que é seguido pela excreção aumentada na urina foi

medido em 4 horas após a administração de 3,75 mg/kg, 7,5 mg/kg e 15 mg/kg do composto do exemplo 4. O nível de ácido úrico no plasma foi de 3,88 mg/dL, 3,66 mg/dL e 3,40 mg/dL, respectivamente, sugerindo o seu efeito superior com relação ao 5,10 mg/dL do grupo placebo de controle.

[00626] A FEua do grupo administrado com Benzbromarona durante 0~8 horas foi de $20,0 \pm 10,5$ %, e o nível do ácido úrico no plasma foi de 3,80 mg/dL em 4 horas após a administração.

[00627] À partir dos resultados acima, o efeito uricosúrico do composto do exemplo 4 mostrou um efeito notavelmente superior do que a Benzbromarona a 15 mg/kg mostrando um efeito uricosúrico 160 % melhorado durante 0~8 horas no macaco Cebus. Além disso, o composto do exemplo 4 mostrou um potência igual de efeito uricosúrico ($24,1 \pm 13,3$ % de FEua) para 15 mg/kg de Benzbromarona ($20,0 \pm 10,5$ % de FEua) a 3,75 mg/kg que foi um quarto da quantidade de Benzbromarona.

[00628] Em resumo, como um resultado do teste para o efeito de melhorar a excreção de ácido úrico no macaco Cebus, o composto do exemplo 4 mostrou um efeito uricosúrico superior com relação ao medicamento comparativo, Benzbromarona.

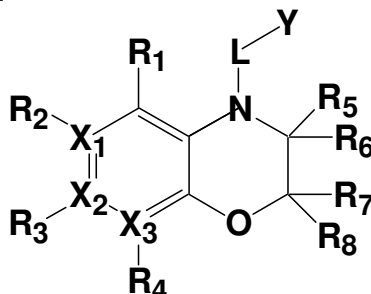
[00629] Entretanto, de acordo com os resultados do teste de comparação composto do exemplo 3 com o composto divulgado na WO 2006/057460, o composto do exemplo 3 mostrou uma atividade uricosúrica superior 180 % melhorada se comparado com o composto divulgado na WO 2006/057460.

[00630] Todo o estudo descrito acima em macaco Cebus foi realizado no Japan Bioscience Center (JBS) que é um dos CRO confiáveis no Japão.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto derivado de heterociclo, caracterizado pelo fato de que tem a Fórmula I:

[Fórmula I]



em que, na Fórmula I,

cada um dos X₁, X₂, e X₃ é independentemente carbono ou nitrogênio, contanto que pelo menos um dos X₁, X₂, e X₃ seja nitrogênio,

cada um dos R₁, R₂, R₃ e R₄ pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C₁-C₆; alquenila C₂-C₇; alquinila C₂-C₇; hidroxialquila C₁-C₆; haloalquila C₁-C₆; alcóxi C₁-C₆; haloalcóxi C₁-C₆; halogênio; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; grupo do ácido fosfórico; N-óxido; amida; alquilamida C₁-C₆; aldeído; ácido hidroxâmico; alquilsulfeto C₁-C₆; alquiltioxo C₁-C₆; alquilsulfonila C₁-C₆; oximealquila C₁-C₆; aminoalquila C₁-C₆; alquilcarbonilalquila C₃-C₈; alcanofila C₂-C₇; alcoxicarbonila C₂-C₇; alcanoilóxi C₂-C₇; mono ou bicicloalquila C₃-C₁₂; cicloalquilalquila C₄-C₁₂; arila C₆-C₁₂ opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de haloalcóxi C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, di-alquilamino (C₁-C₆), nitro, halogênio, ciano e alcanofila C₂-C₇; mono ou policarbociclila C₃-C₁₂ saturado ou insaturado; e mono ou polieterociclila de 3- a 12- membros saturado ou insaturado, contendo de 1 a 3 heteroátomos que é opcionalmente substituído com oxo ou alcóxi C₁-C₆,

contanto que quando X₁ é nitrogênio, R₂ não existe; quando X₂ é nitrogênio, R₃ não existe; e quando X₃ é nitrogênio, R₄ não existe, ou cada um dos pares de R₁-R₂, R₂-R₃ e R₃-R₄ podem ser independentemente fundidos

para formar um carbociclo ou heterociclo de 5- a 11- membros saturado ou insaturado,

cada um dos R_5 , R_6 , R_7 e R_8 pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C_1-C_6 ; alquenila C_2-C_7 ; alquinila C_2-C_7 ; hidroxialquila C_1-C_6 ; haloalquila C_1-C_6 ; alcóxi C_1-C_6 ; haloalcóxi C_1-C_6 ; alcanóila C_2-C_7 ; grupo do ácido fosfórico; N-óxido; amida; alquilamida C_1-C_6 ; aldeído; ácido hidroxâmico; alquilsulfeto C_1-C_6 ; alquiltioxo C_1-C_6 ; alquilsulfonila C_1-C_6 ; oximealquila C_1-C_6 ; aminoalquila C_1-C_6 ; alquilcarbonilalquila C_3-C_8 ; halogênio; fenila; ciano; nitro; amino; e grupo do ácido carboxílico, ou R_5 e R_6 juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila ($C=O$) ou grupo tioxo ($C=S$), ou R_7 e R_8 juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila ($C=O$) ou grupo tioxo ($C=S$),

L pode formar um grupo carbonila ($-C(=O)-$), grupo sulfonila ($-S(=O)_2-$), alquila C_1-C_6 carbonila, carbonil alquila C_1-C_6 ou grupo tioxo ($-C(=S)-$), e

Y é selecionado do grupo que consiste de mono ou policarbociclila C_3-C_{12} saturado ou insaturado substituído com R_9 , R_{10} , e R_{11} ; e mono ou polieterociclila de 3- a 12- membros saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos e sendo substituído com R_9 , R_{10} , e R_{11} ,

em que cada um dos R_9 , R_{10} e R_{11} é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C_1-C_6 ; alquenila C_2-C_7 ; alquinila C_2-C_7 ; hidroxialquila C_1-C_6 ; haloalquila C_1-C_6 o; alcóxi C_1-C_6 ; haloalcóxi C_1-C_6 ; halogênio; alquilsulfeto C_1-C_6 ; alquiltioxo C_1-C_6 ; ácido hidroxâmico; fenila; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; amida; alquilamida C_1-C_6 ; alcanóila C_2-C_7 ; aldeído; éster C_3-C_8 ; esteróxi C_3-C_8 ; alquilsulfonila C_1-C_6 ; oximealquila C_1-C_6 ; aminoalquila C_1-C_6 ; alquilcarbonilalquila C_3-C_8 ; grupo do ácido fosfórico; e N-óxido,

contanto que quando Y é fenila, i) pelo menos um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é hidróxi ou ii) todos os R₉, R₁₀ e R₁₁ são outros que não hidrogênio se nenhum dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é hidróxi, e quando Y é piridinila, pelo menos um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ não é hidrogênio,

ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L é um grupo carbonila (-C(=O)-), grupo sulfonila (-S(=O)₂-), ou grupo tioxo (-C(=S)-),

ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um dos R₅, R₆, R₇ e R₈ pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C₁-; haloalquila C₁-C₄; alcóxi C₁-C₄; haloalcóxi C₁-C₄; alcanóila C₂-C₅; halogênio; fenila; ciano; nitro; amino; e grupo do ácido carboxílico; ou R₅ e R₆ juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O) ou grupo tioxo (C=S), ou R₇ e R₈ juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O) ou grupo tioxo (C=S),

ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y é selecionado do grupo que consiste de carbociclila C₅-C₆ saturado ou insaturado substituído com R₉, R₁₀ e R₁₁; e heterociclila de 5- a 6- membros saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos e sendo substituído com R₉, R₁₀ e R₁₁, em que R₉, R₁₀ e R₁₁ são os mesmos como definido na reivindicação 1,

ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um dos R_9 , R_{10} e R_{11} é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C_1-C_4 ; haloalquila C_1-C_4 ; alcóxi C_1-C_4 ; haloalcóxi C_1-C_4 ; halogênio; fenila; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; amida; alquilamida C_1-C_6 ; alcanóila C_2-C_5 ; aldeído; éster C_3-C_7 ; esteróxi C_3-C_7 ; alquilsulfonila C_1-C_4 ; oximealquila C_1-C_4 ; aminoalquila C_1-C_4 ; alquilcarbonilalquila C_3-C_7 ; grupo do ácido fosfórico; e N-óxido,

contanto que quando Y é fenila, i) pelo menos um dos R_9 , R_{10} e R_{11} é hidróxi ou ii) todos os R_9 , R_{10} e R_{11} são outros que não hidrogênio se nenhum dos R_9 , R_{10} e R_{11} é hidróxi, e quando Y é piridinila, pelo menos um dos R_9 , R_{10} e R_{11} não é hidrogênio,

ou racemato, isômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um dos pares de R_1-R_2 , R_2-R_3 e R_3-R_4 é independentemente fundido para formar um carbociclo ou heterociclo saturado ou insaturado de 5- a 6- membros, em que o heterociclo preferivelmente contém de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S,

ou racemato, isômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um dos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C_1-C_4 ; haloalquila C_1-C_4 ; alcóxi C_1-C_4 ; haloalcóxi C_1-C_4 ; halogênio; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; alcanóila C_2-C_5 ; alcoxicarbonila C_2-C_5 ; alcanoilóxi C_2-C_5 ; mono ou bicicloalquila C_3-C_{10} ; cicloalquilalquila C_4-C_{11} ; arila C_6-C_{10} opcionalmente substituído com um ou

mais substituintes selecionados do grupo consistindo de haloalcóxi C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, di-alkilamino (C₁-C₆), nitro, halogênio, ciano e alcanóila C₂-C₇; mono ou policarbociclila C₃-C₁₀, saturado ou insaturado; e mono ou polieterociclila de 3- a 10- membros, saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos opcionalmente substituído com oxo ou alcóxi C₁-C₆,

contanto que quando X₁ é nitrogênio, R₂ não existe; quando X₂ é nitrogênio, R₃ não existe; e quando X₃ é nitrogênio, R₄ não existe,

ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o mono ou bicicloalquila C₃-C₁₂ é um monocicloalquila selecionado de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclo-octila e ciclonoila, ou um bicicloalquila obtido através da fusão dos mesmos dois ou diferentes das ditas monocicloalquilas,

ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o mono ou policarbociclila C₃-C₁₂ é um monocicloalquila selecionado de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclo-octila e ciclonoila, ou um policicloalquila obtido através da fusão dos dois mesmos ou mais, ou diferentes das ditas monocicloalquilas, ou carboarila,

ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o mono ou polieterociclila de 3- a 12- membros saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos é tienila, tiazolila, imidazolila, benzimidazolila, triazolila, tetraidropiranila, piridinila, furanila, piranila, pirrolila, pirazolila, pirazinila, pirimidinila, isotiazolila, isoxazolila,

piridazinila, isobenzopirranila, cromenila, indolila, indazolila, quinolinila, purinila, pirrolinila, cromanila, pirazolidinila, piperidinila ou piperazinila,
ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X_2 é carbono, e cada um dos X_1 e X_3 é independentemente carbono ou nitrogênio, contanto que pelo menos um dos X_1 e X_3 é nitrogênio,
ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um dos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; alquila C_1-C_4 ; haloalquila C_1-C_4 ; halogênio; fenila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de haloalcóxi C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , di-alquilamino (C_1-C_6), nitro, halogênio, ciano e alcanóila C_2-C_7 ; ciano; e mono ou polieterociclila de 3- a 10- membros, saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos que é opcionalmente substituído com oxo ou alcóxi C_1-C_6 ; ou cada um dos pares de R_1-R_2 , R_2-R_3 e R_3-R_4 podem ser independentemente fundidos para formar um carbociclo saturado ou insaturado de 5- a 6- membros,

contanto que quando X_1 é nitrogênio, R_2 não existe; quando X_2 é nitrogênio, R_3 não existe; e quando X_3 é nitrogênio, R_4 não existe,
ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y é um carbociclo ou heterociclo aromático de 5- a 6- membros substituído com R_9 , R_{10} e R_{11} , em que R_9 , R_{10} e R_{11} são os mesmos como definido na reivindicação 1,

ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um dos R_9 , R_{10} e R_{11} é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C_1 - C_4 ; haloalquila C_1 - C_4 ; alcóxi C_1 - C_4 ; haloalcóxi C_1 - C_4 ; halogênio; nitro; grupo do ácido carboxílico; e esteróxi C_3 - C_7 ,

contanto que quando Y é fenila, i) pelo menos um dos R_9 , R_{10} e R_{11} é hidróxi ou ii) todos os R_9 , R_{10} e R_{11} são outros que não hidrogênio se nenhum dos R_9 , R_{10} e R_{11} é hidróxi, e quando Y é piridinila, pelo menos um dos R_9 , R_{10} e R_{11} não é hidrogênio,

ou racemato, isômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um dos X_1 , X_2 e X_3 é independentemente carbono ou nitrogênio, contanto que pelo menos um dos X_1 , X_2 e X_3 é nitrogênio, cada um dos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C_1 - C_4 ; haloalquila C_1 - C_4 ; alcóxi C_1 - C_4 ; haloalcóxi C_1 - C_4 ; halogênio; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; alcanóila C_2 - C_5 ; alcóxicarbonila C_2 - C_5 ; alcanoilóxi C_2 - C_5 ; arila C_6 - C_{12} opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de haloalcóxi C_1 - C_6 , haloalquila C_1 - C_6 , di-alquilamino (C_1 - C_6), nitro, halogênio, ciano e alcanóila C_2 - C_7 ; mono ou policarbociclila ou heterociclila C_3 - C_{12} saturado ou insaturado que é opcionalmente substituído com oxo ou alcóxi C_1 - C_6 ,

contanto que quando X_1 é nitrogênio, R_2 não existe; quando X_2 é nitrogênio, R_3 não existe; e quando X_3 é nitrogênio, R_4 não existe, ou cada um dos pares de R_1 - R_2 , R_2 - R_3 e R_3 - R_4 podem ser independentemente fundidos para formar um carbociclo ou heterociclo saturado ou insaturado de 5- a 6- membros,

cada um dos R₅, R₆, R₇ e R₈ pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C₁-C₄; haloalquila C₁-C₄; alcóxi C₁-C₄; haloalcóxi C₁-C₄; alcanoíla C₂-C₅; halogênio; ciano; nitro; amino; e grupo do ácido carboxílico, ou R₅ e R₆ juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O), ou R₇ e R₈ juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O),

L pode formar um grupo carbonila (-C(=O)-), grupo sulfonila (-S(=O)₂-) ou grupo tioxo (-C(=S)-), e

Y é selecionado do grupo que consiste de mono ou policarbociclila C₃-C₁₂ saturado ou insaturado substituído com R₉, R₁₀ e R₁₁; e mono ou polieterociclila de 3- a 12- membros saturado ou insaturado contendo de 1 a 3 heteroátomos e sendo substituído com R₉, R₁₀ e R₁₁, em que o heterociclo preferivelmente contém de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S,

em que cada um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C₁-C₄; haloalquila C₁-C₄; alcóxi C₁-C₄; haloalcóxi C₁-C₄; halogênio; ciano; nitro; amino; grupo do ácido carboxílico; e esteróxi C₃-C₇,

contanto que quando Y é fenila, i) pelo menos um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é hidróxi ou ii) todos os R₉, R₁₀ e R₁₁ são outros que não hidrogênio se nenhum dos R₉, R₁₀ e R₁₁ é hidróxi, e quando Y é piridinila, pelo menos um dos R₉, R₁₀ e R₁₁ não é hidrogênio,

ou racemato, isômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que cada um dos X₁, X₂ e X₃ é independentemente carbono ou nitrogênio, contanto que pelo menos um dos X₁, X₂ e X₃ é nitrogênio, cada um dos R₁, R₂, R₃ e R₄ pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente

selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; alquila C₁-C₄; haloalquila C₁-C₄; alcóxi C₁-C₄; halogênio; ciano; nitro; amino; e carbociclila ou heterociclila C₅-C₆ saturado ou insaturado,

contanto que quando X₁ é nitrogênio, R₂ não existe; quando X₂ é nitrogênio, R₃ não existe; e quando X₃ é nitrogênio, R₄ não existe, ou cada um dos pares de R₁-R₂, R₂-R₃ e R₃-R₄ podem ser independentemente fundidos para formar um fenila ou um heterociclo de 6 membros contendo de 1 a 2 átomos de nitrogênio ou oxigênio, cada um dos R₅, R₆, R₇ e R₈ pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; alquila C₁-C₄; alcóxi C₁-C₄; halogênio; ciano; nitro; e amino,

L é um grupo carbonila (-C(=O)-) ou grupo tioxo (-C(=S)-), e

Y é um fenila que tem um grupo hidróxi na posição para- com relação à posição de ligação de L e também é substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio e nitro,

ou racemato, isômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de:

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]-oxazin-1-il)-metanona (composto 1);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 2);

Sal do ácido bromídrico de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 3);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 4);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]-oxazin-1-il)-metanona (composto 5);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]-

oxazin-1-il)-metanona (composto 6);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(6-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 7);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,2-dimetil-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 8);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-ciclopropil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 9);

Sal do ácido bromídrico de (3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 10);

Sal do ácido bromídrico de (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 11);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona (composto 12);

Sal do ácido bromídrico de (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 13);

(3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 14);

Sal do ácido bromídrico de (3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 15);

Sal do ácido bromídrico de (3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 16);

Sal do ácido bromídrico de (3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 17);

Sal do ácido bromídrico de (3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 18);

(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il)-(4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona (composto 19);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-fenil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 20);

2,6-dicloro-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-sulfonil)-fenol (composto 21);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-trifluorometil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 22-1);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-trifluorometil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 22-2);

Ácido 2,5-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)-benzóico (composto 23);

Éster metílico do ácido [2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-carbonil)-fenóxi]-acético (composto 24);

(7-bromo-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-metanona (composto 25);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-fluoro-4-hidróxi-fenil)-metanona (composto 26);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 27-1);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 27-2);

(3,5-difluoro-4-metóxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 28);

(3,5-difluoro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 29);

(5-cloro-2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-metanona (composto 30);

(2,6-dicloro-piridin-4-il)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 31);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(6-hidróxi-piridin-3-il)-metanona (composto 32);

Sal clorídrico do ácido (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-

diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 33);

(3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]-oxazin-1-il)-metanona (composto 34);

4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-sulfonil)-fenol (composto 35-1);

2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-sulfonil)-fenol (composto 35-2);

(3-cloro-4-hidróxi-5-nitro-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b]-[1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 36);

(3-cloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 37);

(3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 38);

(3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 39);

(3-bromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]-oxazin-1-il)-metanona (composto 40);

(3,5-dicloro-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[3,4-b][1,4]-oxazin-1-il)-metanona (composto 41);

2-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-1-(2,3-diidro-pirido[4,3-b]-[1,4]oxazin-4-il)-etanona (composto 42);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-metóxi-isoxazol-5-il)-metanona (composto 43);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(3-hidróxi-isoxazol-5-il)-metanona (composto 44);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 45);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 46);

1-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila (composto 47-1);

1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrila (composto 47-2);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 48);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-[7-(3-nitro-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 49);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-dimetilamino-fenil)-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 50);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-4-il)-metanona (composto 51);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-piridin-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 52);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-furan-3-il-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 53);

1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-2-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-etanona (composto 54);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-diidro-4-oxa-1,9-diaza-fenantren-1-il)-metanona (composto 55);

4-[2-(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-2-oxo-etil]-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (composto 56);

4-(3,5-dibromo-4-metóxi-benzoil)-4H-pirido[4,3-b][1,4]-oxazin-3-ona (composto 57);

(3,5-dibromo-4-metóxi-fenil)-(6-metil-2,3-diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 58);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(2,4-diidroxi-pirimidin-5-il)-metanona (composto 59);

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-(2,6-diidroxi-

pirimidin-4-il)-metanona (composto 60);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(7-isoquinolin-4-il-2,3-diidro-

pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 61);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(6,7-diidro-pirimido[4,5-b]-

[1,4]oxazin-5-il)-metanona (composto 62);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-trifluorometil-fenil)-2,3-

diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 63);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(3-fluorometil-fenil)-2,3-

diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 64);

4-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido-

[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-benzotrila (composto 65);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,3-

diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 66);

1-{4-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-

pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-fenil}-etanona (composto 67);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(5-metóxi-piridin-3-il)-2,3-

diidro-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 68);

(4-hidróxi-3-trifluorometil-fenil)-(7-metil-2,3-diidro-

pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)-metanona (composto 69);

(3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-[7-(1H-indol-4-il)-2,3-diidro-

pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]-metanona (composto 70);

Sal do ácido sulfúrico de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-(2,3-

diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 71);

Sal de (2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-

carbonil)-fenolato de sódio (composto 72);

Sal de (2,6-dibromo-4-(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-

carbonil)-fenolato de potássio (composto 73);

Sal do ácido trifluoroacético de (3,5-dibromo-4-hidróxi-fenil)-

(2,3-diidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (composto 74); e

1-[1-(3,5-dibromo-4-hidróxi-benzoil)-2,3-diidro-1H-pirido-[2,3-b][1,4]oxazin-7-il]-pirrolidin-2-ona (composto 75),

ou racemato, isômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

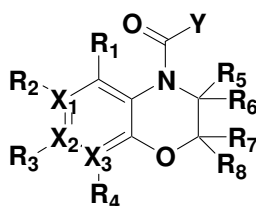
18. Método para preparar um composto da Fórmula II, ou racemato, isômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

a) reduzir o composto da Fórmula VII para obter o composto da Fórmula VI,

b) ciclizar o composto obtido da Fórmula VI com o composto da Fórmula V para obter composto da Fórmula IV, e

c) ligar com peptídeo o composto obtido da Fórmula IV com o composto da Fórmula III para obter composto da Fórmula II :

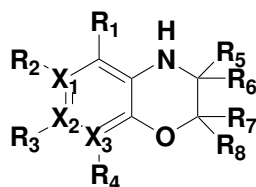
[Fórmula II]



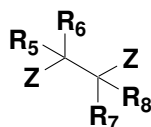
[Fórmula III]



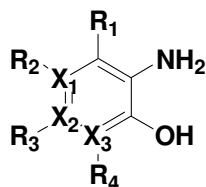
[Fórmula IV]



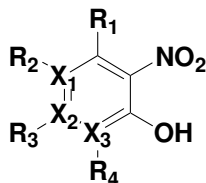
[Fórmula V]



[Fórmula VI]



[Fórmula VII]



em que, nas Fórmulas II a VII,

X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ e Y são os mesmos como definidos na reivindicação 1, e

Z representa um grupo de partida reativo.

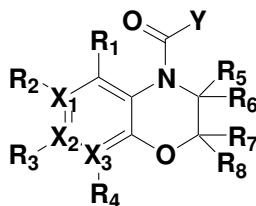
19. Método para preparar um composto da Fórmula II, ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

a) halogenar o composto da Fórmula VII para obter o composto da Fórmula X e depois reagir o composto da Fórmula X obtido com composto da Fórmula IX para obter o composto da Fórmula VIII, ou conduzir uma reação de Mitsunobu do composto da Fórmula VII e do composto da Fórmula IX para obter o composto da Fórmula VIII,

b) ciclizar o composto obtido da Fórmula VIII para obter o composto da Fórmula IV, e

c) ligar com peptídeo o composto obtido da Fórmula IV com o composto da Fórmula III para obter o composto da Fórmula II:

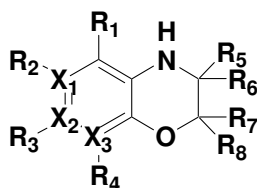
[Fórmula II]



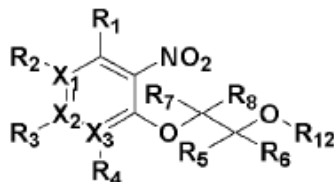
[Fórmula III]



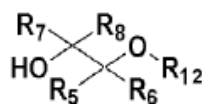
[Fórmula IV]



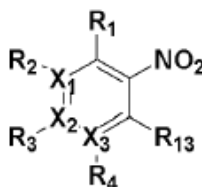
[Fórmula VIII]



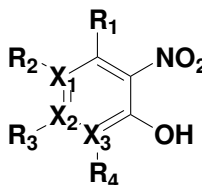
[Fórmula IX]



[Fórmula X]



[Fórmula VII]



em que, nas Fórmulas de II a X,

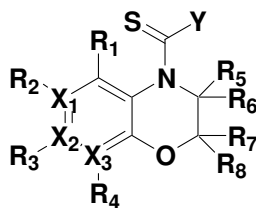
X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e Y são os mesmos como definidos na reivindicação 1,

R_{12} é um substituinte que não de hidrogênio, e

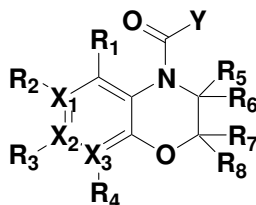
R_{13} representa um grupo de partida reativo.

20. Método para preparar um composto da Fórmula XI, ou racemato, isômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reagir o composto da Fórmula II com um reagente de Lawesson:

[Fórmula XI]



[Fórmula II]

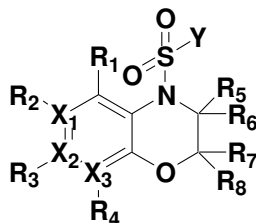


em que, nas Fórmulas II e XI,

X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e Y são os mesmos como definido na reivindicação 1.

21. Método para preparar um composto da Fórmula XII, ou racemato, isômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de ligar com amida o composto da Fórmula IV com o composto da Fórmula XIII na presença de uma base:

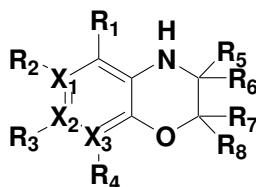
[Fórmula XII]



[Fórmula XIII]



[Fórmula IV]



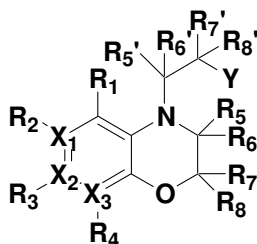
em que, nas Fórmulas IV, XII e XIII,

X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e Y são os mesmos como definido na reivindicação 1,

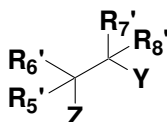
Z representa um grupo de partida reativo.

22. Método para preparar um composto da Fórmula XIV, ou racemato, isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de alquilar o composto da Fórmula IV com composto da Fórmula XV na presença de uma base:

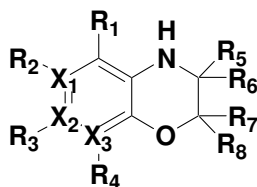
[Fórmula XIV]



[Fórmula XV]



[Fórmula IV]



em que, nas Fórmulas de IV a XV,

X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ e Y são os mesmos como definido na reivindicação 1,

Z representa um grupo de partida reativo, e

cada um dos R₅' , R₆' , R₇' e R₈' pode ser o mesmo ou diferente e é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio; hidróxi; alquila C₁-C₆; haloalquila C₁-C₆; alcóxi C₁-C₆; haloalcóxi C₁-C₆; alcanóila C₂-C₇; halogênio; fenila; ciano; nitro; amino; e grupo do ácido carboxílico; ou R₅' e R₆' juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O) ou grupo tioxo (C=S), ou R₇' e R₈' juntos com um átomo de carbono ao qual estes são ligados podem formar um grupo carbonila (C=O) ou grupo tioxo (C=S).

23. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que

compreende uma quantidade eficaz do composto definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17 ou racemato, isômero ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como ingrediente ativo, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

24. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que é para tratamento ou profilaxia de hiperuricemia, doença de gota, nefrite, deficiência renal crônica, nefrolitíase, uremia, urolitíase, ou doenças associadas com o ácido úrico.

25. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que a doença de gota é artrite gótica aguda, artrite gótica crônica, tofo ou nefrose de gota.

26. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que as doenças associadas com ácido úrico é hiperlipidemia, doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, infarto cerebral, doença cerebrovascular, diabetes ou hipertensão.

27. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que é formulada para a administração oral.