

(11) Número de Publicação: **PT 1818325 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07C 237/30** (2007.10) **C07C 255/59** (2007.10)  
**C07C 225/20** (2007.10) **C07D 213/74** (2007.10)  
**C07D 307/52** (2007.10) **C07D 333/36** (2007.10)  
**C07D 249/18** (2007.10) **C07D 231/38** (2007.10)  
**C07D 207/36** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2002.04.15**

(30) Prioridade(s): **2001.04.16 US 284026 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.08.15**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.02.25**  
**091/2010**

(73) Titular(es):

**SCHERING CORPORATION**  
**2000 GALLOPING HILL ROAD, KENILWORTH**  
**NEW JERSEY 07033-0530** **US**  
**PHARMACOEPIA, LLC** **US**

(72) Inventor(es):

**JOHN J. BALDWIN** **US**  
**CYNTHIA J. AKI** **US**  
**RICHARD W. BOND** **US**  
**JIANPING CHAO** **US**  
**MICHAEL DWYER** **US**

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA**  
**RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA** **PT**

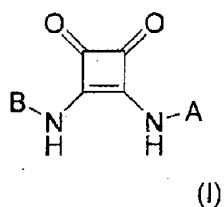
(54) Epígrafe: **CICLOBUTENO-1,2-DIONAS 3,4-DI-SUBSTITUÍDAS COMO LIGANDOS DE RECEPTOR DE QUIMOQUINA CXC**

(57) Resumo:

RESUMO

**"Ciclobuteno-1,2-dionas 3,4-di-substituídas como ligandos de receptor de quimoquina CXC"**

São divulgados compostos da fórmula



ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável que são úteis para o tratamento de doenças mediadas por quimoquina tais como perturbações inflamatórias agudas e crônicas e cancro.

## DESCRIÇÃO

### **"Ciclobuteno-1,2-dionas 3,4-di-substituídas como ligandos de receptor de quimoquina CXC"**

#### REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO DE PATENTE RELACIONADO

Este pedido de patente reivindica a prioridade do Pedido de Patente Provisório dos E.U.A. 60/284,026, depositado em 16 de Abril de 2001.

#### CAMPO DO INVENTO

O presente invento refere-se a novos compostos de ciclobutenodiona substituídos, composições farmacêuticas contendo os compostos, e à utilização dos compostos para o fabrico de um medicamento para tratamento de doenças mediadas por quimoquina CXC.

#### ANTECEDENTES DO INVENTO

As quimoquinas são citocinas quimiotáticas que são libertadas por uma ampla variedade de células para atrair macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos, neutrófilos e células endoteliais para locais de inflamação e de crescimento de tumor. Existem duas classes principais de quimoquinas, as quimoquinas CXC e as quimoquinas CC. A classe depende de as duas primeiras cisteínas estarem separadas por um único aminoácido (quimoquinas CXC) ou serem adjacentes (quimoquinas CC). As quimoquinas CXC incluem interleucina-8 (IL-8), proteína activante de neutrófilos 1 (NAP-1), proteína activante de neutrófilos 2 (NAP-2), GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , ENA-78, GCP-2, IP-10, MIG e PF4. Quimoquinas CC incluem RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-2 $\beta$ , proteína quimiotática de monócito 1 (MCP-1), MCP-2, MCP-3 e eotaxina. Membros individuais das famílias de quimoquina são conhecidos por serem ligados pelo menos por um receptor de quimoquina, com as quimoquinas CXC sendo ligadas geralmente por membros da classe de receptores CXCR e as quimoquinas CC por membros da classe de receptores CCR. Por exemplo, a IL-8 é ligada pelos receptores CXCR-1 e CXCR-2.

Uma vez que as quimoquinas CXC promovem a acumulação e a activação de neutrófilos, estas quimoquinas têm sido implicadas numa vasta gama de perturbações inflamatórias agudas e crónicas incluindo psoríase e artrite reumatóide. Baggiolini *et al.*, FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller *et al.*, Crit Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim *et al.*, Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz *et al.*, J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller *et al.*, Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnely *et al.*, Lancet 341, 643 (1993).

Quimoquinas ELRCXC, incluindo IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 e ENA-78 (Strieter *et al.* 1995 JBC 270 pp. 27348-57), têm também sido implicadas na indução de angiogénese de tumor (crescimento de novos vasos sanguíneos). Crê-se que todas estas quimoquinas exercem as suas acções ligando-se ao receptor acoplado a proteína G transmembrana CXCR2 (também conhecido como IL-8RB), enquanto a IL-8 se liga também a CXCR1 (também conhecido como IL-8RA). Assim, a sua actividade angiogénica é devida à sua ligação a e activação de CXCR2, e possivelmente CXCR1 para IL-8, expressos sobre a superfície de células endoteliais (EC) vasculares em vasos circundantes.

Muitos diferentes tipos de tumores têm mostrado produzir quimoquinas ELRCXC e a sua produção tem sido correlacionada com um fenótipo mais agressivo (Inoue *et al.* 2000 Clin. Cancer Res. 6 pp. 2104-2119) e um prognóstico pobre (Yoneda *et al.* 1998 J. Nat. Cancer. Inst. 90 pp. 447-454). As quimoquinas são factores quimiotácticos potentes e as quimoquinas ELRCXC têm mostrado induzir quimiotaxia de EC. Assim, estas quimoquinas induzem provavelmente quimiotaxia de células endoteliais no sentido do seu local de produção no tumor. Isto pode ser um passo crítico na indução de angiogénese pelo tumor. Inibidores de CXCR2 ou inibidores duais de CXCR2 e CXCR1 inibirão a actividade angiogénica das quimoquinas ELRCXC e por isso bloquearão o crescimento do tumor. Esta actividade antitumor tem sido demonstrada para anticorpos de IL-8 (Arenberg *et al.* 1996 J. Clin. Invest. 97 pp. 2792-2802), ENA-78 (Arenberg *et al.* 1998 J. Clin. Invest. 102 pp. 465-72) e GRO $\alpha$  (Haghnegahdar *et al.* J. Leukoc. Biology 2000 67 pp. 53-62).

Muitas células de tumor têm também mostrado exprimir CXCR2 e assim células de tumor podem também estimular o seu



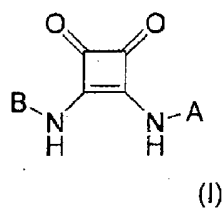
próprio crescimento quando segregam quimoquinas ELRCXC. Assim, conjuntamente com angiogénese decrescente, inibidores de CXCR2 podem inibir directamente o crescimento de células de tumor.

Por isso, os receptores de quimoquina CXC representam alvos promissores para o desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios e antitumor.

Subsiste uma necessidade para compostos que sejam capazes de modular a actividade de receptores de quimoquina CXC. Por exemplo, condições associadas com um aumento na produção de IL-8 (que é responsável por quimiotaxia de subconjuntos de neutrófilos e células T no local inflamatório e crescimento de tumores) beneficiariam de compostos que são inibidores da ligação de receptor de IL-8. Em JP 06 092915 revelam-se derivados de 1,2-diaminociclobuteno-3,4-diona e sua utilização para o tratamento de asma, hipertensão, insuficiência cardíaca ou estenocardia. Adicionalmente, em WO 95/14005 refere-se a diaminociclobuteno-3,4-dionas como relaxantes de músculo liso.

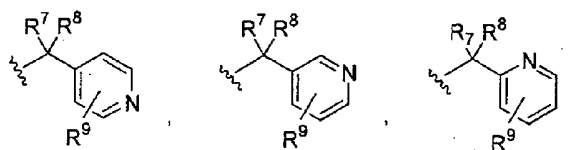
#### SUMÁRIO DO INVENTO

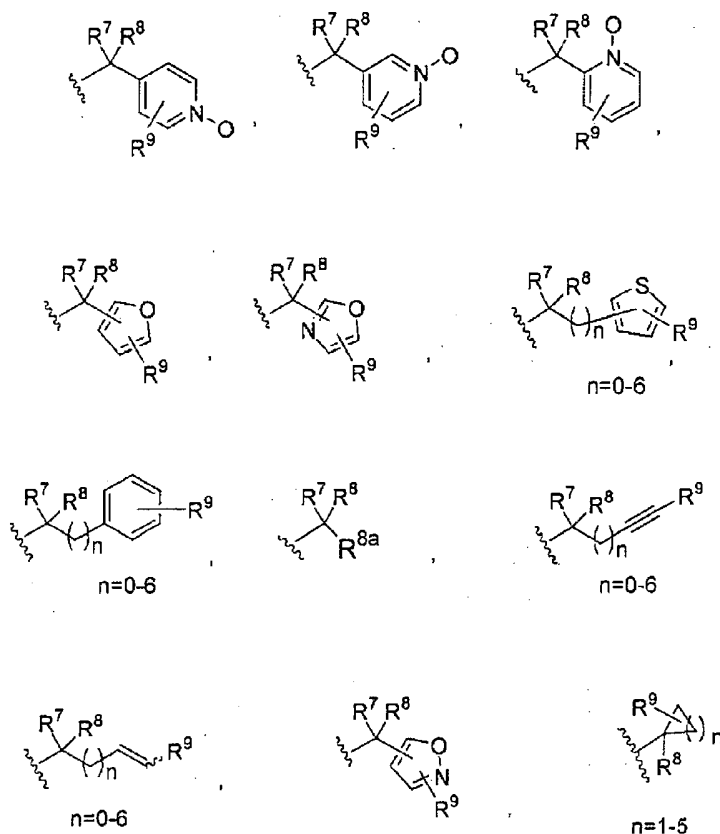
Num aspecto, o invento proporciona um composto da fórmula



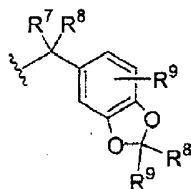
ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável onde

A é seleccionado entre o grupo consistindo de:





e

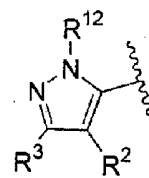
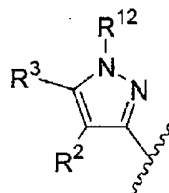
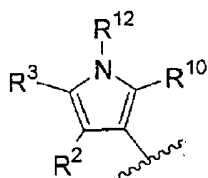
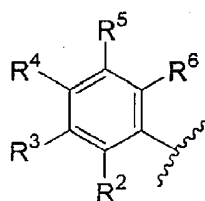


onde,

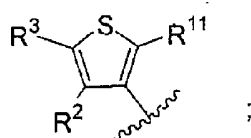
R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre H, alquilo, fluoroalquilo tal como -CF<sub>3</sub> e -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; cicloalquilo e cicloalquilalquilo tais como, por exemplo, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo e ciclohexilo, e

R<sup>9</sup> é o mesmo ou diferente e é 1-3 porções seleccionadas entre o grupo consistindo de H, halogéneo, alquilo, cicloalquilo, -CF<sub>3</sub>, ciano, -OCH<sub>3</sub> e -NO<sub>2</sub>;

B é seleccionado entre o grupo consistindo de



e



onde

$R^2$  é OH,  $-NHC(O)R^{13}$  ou  $-NHSO_2R^{13}$ ;

$R^3$  é  $-SO_2NR^{13}R^{14}$  ou  $-SO_2R^{13}$ ;

$R^4$  é H,  $-NO_2$ , ciano,  $-CH_3$ , halogéneo ou  $-CF_3$ ;

$R^5$  é H,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ , halogéneo ou ciano;

$R^6$  é H, alquilo ou  $-CF_3$ ;

$R^{10}$  e  $R^{11}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de hidrogénio, halogéneo,  $-CF_3$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SH$ ,  $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2R^{13}$ ,  $-NHC(O)R^{13}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-COR^{13}$ ,  $-OR^{13}$  e ciano;

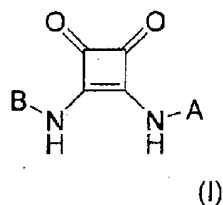
$R^{13}$  e  $R^{14}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre metilo, etilo e isopropilo; ou

$R^{13}$  e  $R^{14}$  quando considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados nos grupos  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$  formam um anel heterocíclico saturado de 3 a 7 membros, não substituído ou substituído, contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado entre O, S ou  $NR^{18}$  onde  $R^{18}$  é seleccionado entre H, alquilo, arilo, heteroarilo,  $-C(O)R^{19}$ ,  $-SO_2R^{19}$  e  $-C(O)NR^{19}R^{20}$  onde  $R^{19}$  e  $R^{20}$

são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado independentemente entre alquilo, arilo e heteroarilo, onde os substituintes nos grupos  $R^{13}$  e  $R^{14}$  ciclizados substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1 a 3 de alquilo, arilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_tNR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$  e halogéneo, e onde  $R^{15}$  e  $R^{16}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo;

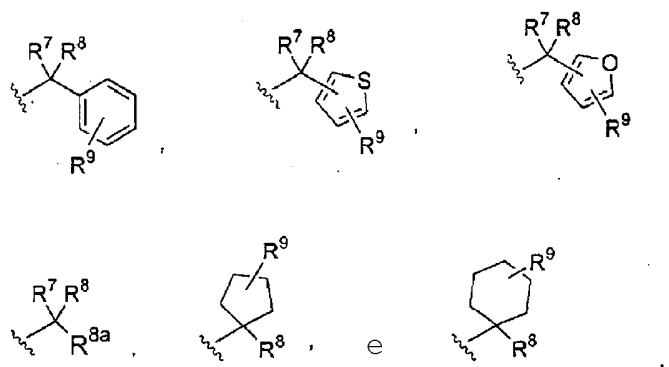
$R^{8a}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;  $R^{12}$  é hidrogénio,  $-OC(O)R^{13}$  ou um grupo arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, alquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído ou heteroarilalquilo não substituído ou substituído, onde os substituintes nos grupos  $R^{12}$  substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1-6 grupos  $R^9$ ; e  $t$  é 0, 1 ou 2.

Noutro aspecto, o invento é dirigido a um composto da fórmula



ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável onde

A é seleccionado entre o grupo consistindo de



onde,

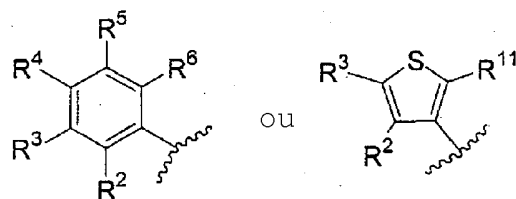
R<sup>7</sup> é H, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo ou t-butilo;

R<sup>8</sup> é H;

R<sup>9</sup> é H, F, Cl, Br, alquilo ou -CF<sub>3</sub>;

R<sup>8a</sup> é seleccionado entre o grupo consistindo de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo; e

B é:



onde:

R<sup>2</sup> é OH, -NHC(O)R<sup>13</sup> ou -NHSO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

R<sup>3</sup> é -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> ou -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

R<sup>4</sup> é H, -NO<sub>2</sub>, ciano, -CH<sub>3</sub> ou -CF<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> é H, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, halogénio ou ciano; e

R<sup>6</sup> é H, alquilo ou -CF<sub>3</sub>;

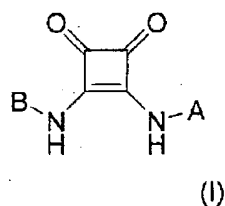
R<sup>11</sup> é H, halogénio ou alquilo;

R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são iguais ou diferentes e são independentemente metilo, etilo ou isopropilo; ou

R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> quando considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados no grupo -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> formam um anel heterocíclico saturado de 3 a 7 membros, não substituído ou substituído, contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado entre O, S ou NR<sup>18</sup> onde R<sup>18</sup> é seleccionado entre H, alquilo, arilo,

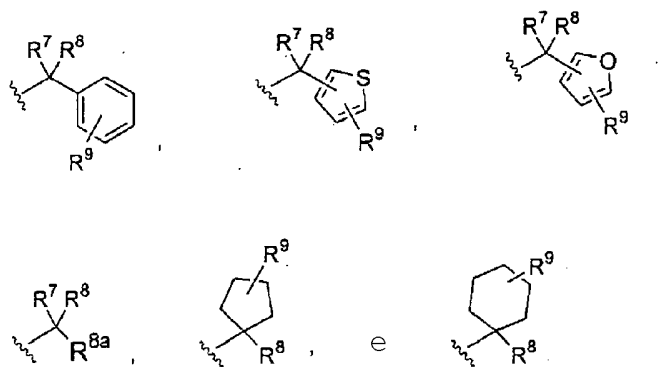
heteroarilo,  $-C(O)R^{19}$ ,  $-SO_2R^{19}$  e  $-C(O)NR^{19}R^{20}$ , onde  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado independentemente entre alquilo, arilo e heteroarilo, onde os substituintes nos grupos  $R^{13}$  e  $R^{14}$  ciclizados substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1 a 3 de alquilo, arilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_tNR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$  e halogéneo, e onde  $R^{15}$  e  $R^{16}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo; e  $t$  é 0, 1 ou 2.

Noutro aspecto, o invento refere-se a um composto da fórmula

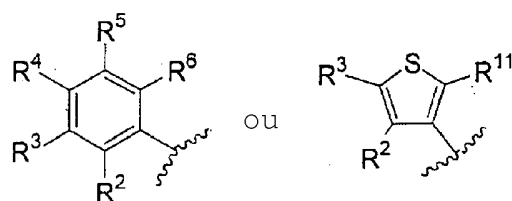


ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável onde

A é seleccionado entre o grupo consistindo de



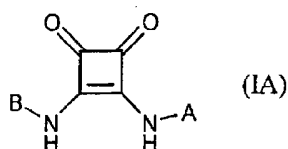
e B é:



onde:

$R^2$  é OH,  $-NHC(O)R^{13}$  ou  $-NHSO_2R^{13}$ ;  
 $R^3$  é  $-SO_2NR^{13}R^{14}$  ou  $-SO_2R^{13}$ ;  
 $R^4$  é H,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_3$  ou ciano;  
 $R^5$  é H, halogéneo,  $-NO_2$ , ciano ou  $-CF_3$ ;  
 $R^6$  é H,  $-CF_3$  ou alquilo;  
 $R^7$  é H,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CH_3$ , metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo ou t-butilo;  
 $R^8$  é H;  
 $R^9$  é H, F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo ou  $-CF_3$ ;  
 $R^{11}$  é H, halogéneo ou alquilo;  
 $R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente metilo ou etilo; e  
 $R^{8a}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo.

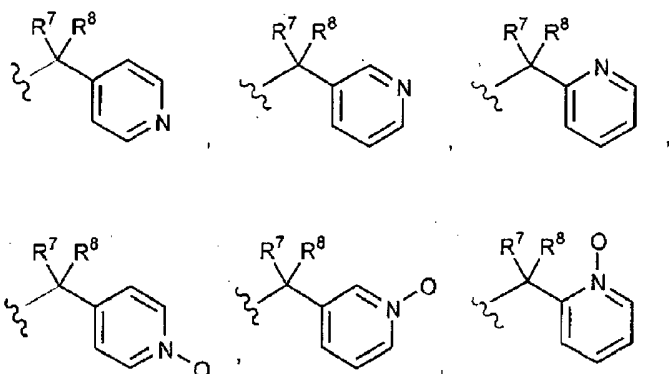
Noutro aspecto, o invento refere-se a um composto da fórmula

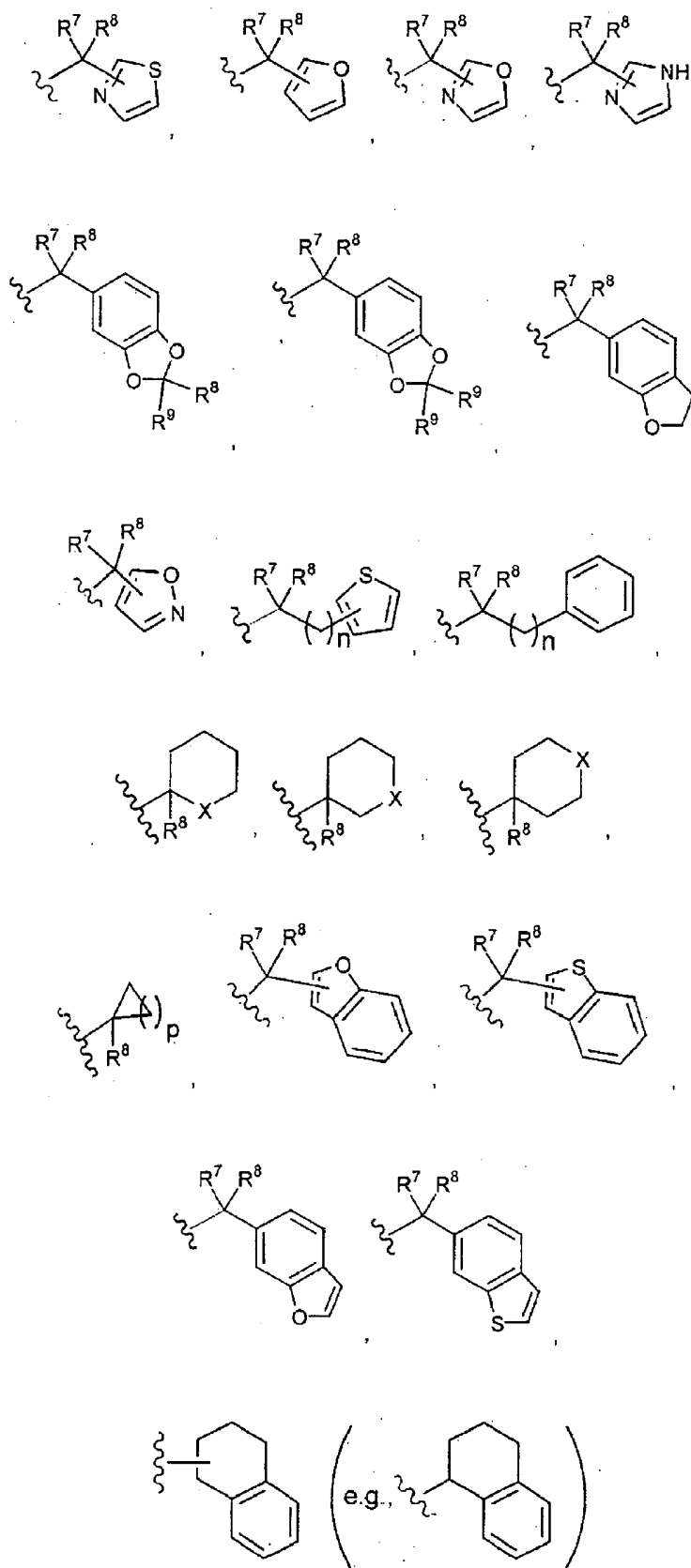


e seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis, onde:

A é seleccionado entre o grupo consistindo de:

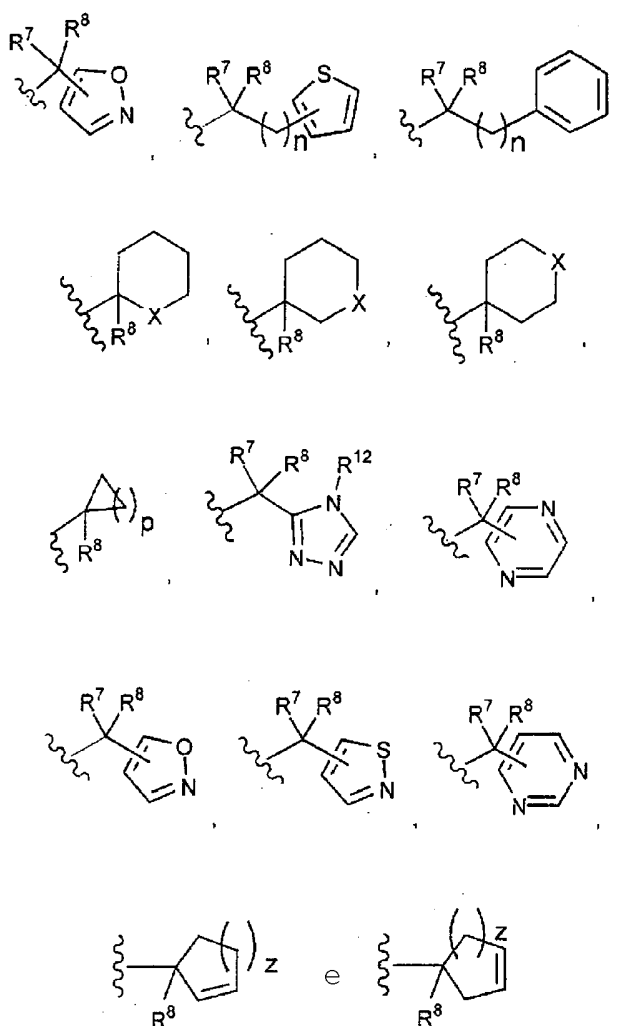
(1)





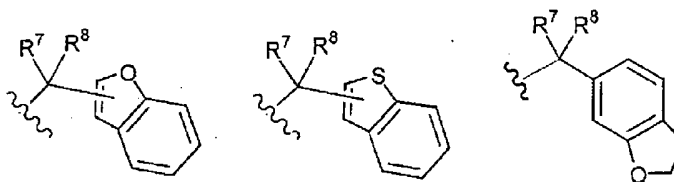


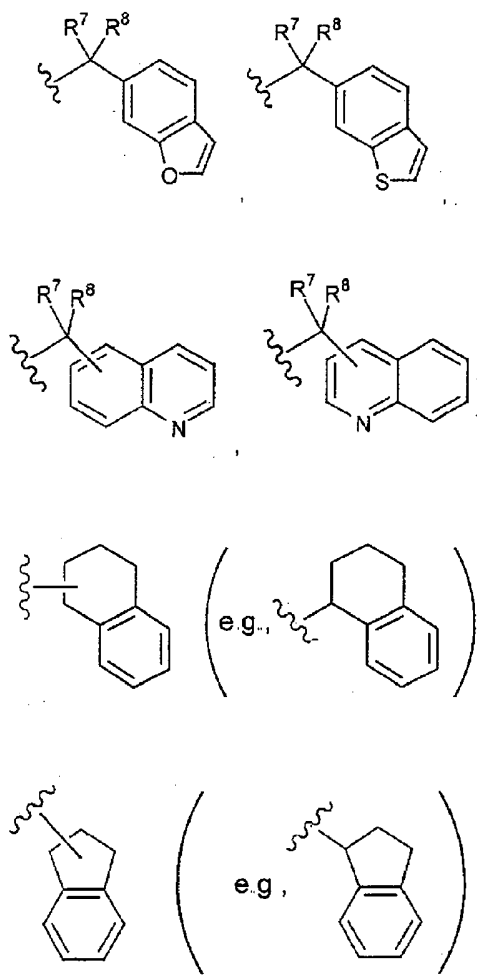




onde os anéis anteriores dos referidos grupos A estão substituídos com 1 a 6 substituintes cada um seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos R<sup>9</sup>;

(3)

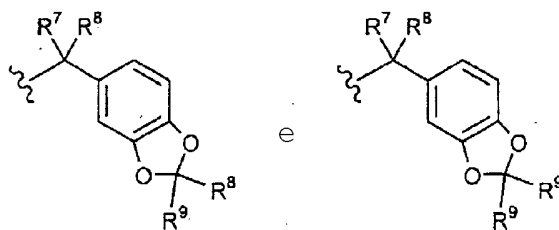




e

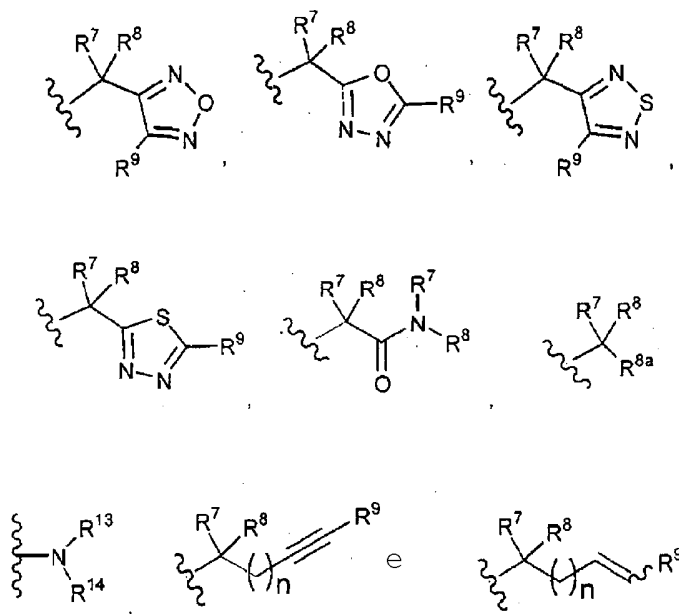
onde um ou ambos dos anéis anteriores dos referidos grupos A estão substituídos com 1 a 6 substituintes cada um seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos  $R^9$ ;

(4)

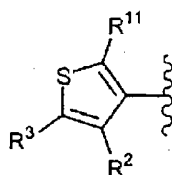


onde os anéis fenilo anteriores dos referidos grupos A estão substituídos com 1 a 3 substituintes cada um seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos  $R^9$ ; e

(5)



B é



n é 0 a 6; p é 1 a 5; X é 0, NH ou S; z é 1 a 3;

R<sup>2</sup> é seleccionado entre o grupo consistindo de: hidrogénio, OH, -C(O)OH, -SH, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NHC(O)R<sup>13</sup>, -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)NHOR<sup>13</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>OH, -S(O<sub>2</sub>)OH, -OC(O)R<sup>13</sup>, um grupo funcional heterocíclico ácido não substituído e um grupo funcional heterocíclico ácido substituído; onde existem 1 a 6 substituintes no referido grupo funcional heterocíclico ácido substituído cada substituinte sendo seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos R<sup>9</sup>;

$$R^3 \text{ é } -SO_{(t)}NR^{13}R^{14};$$

cada R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, heteroarilalquilo não

substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído,  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ , alcinilo, alcenilo e cicloalcenilo; e onde existem um ou mais (e.g., 1 a 6) substituintes nos referidos grupos  $\text{R}^7$  e  $\text{R}^8$  substituídos, onde cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de:

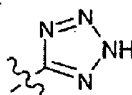
- a) halogéneo,
- b)  $-\text{CF}_3$ ,
- c)  $-\text{COR}^{13}$ ,
- d)  $-\text{OR}^{13}$ ,
- e)  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- f)  $-\text{NO}_2$ ,
- g)  $-\text{CN}$ ,
- h)  $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ ,
- i)  $-\text{Si}(\text{alquilo})_3$ , onde cada alquilo é seleccionado independentemente,
- j)  $-\text{Si}(\text{arilo})_3$ , onde cada arilo é seleccionado independentemente,
- k)  $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$ , onde cada  $\text{R}^{13}$  é seleccionado independentemente.
- l)  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,
- m)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- n)  $-\text{SO}_6\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- o)  $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,
- p)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,
- q)  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- r)  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ , e
- s)  $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ;

(fluoroalquilo é um exemplo não limitante de um grupo alquilo que está substituído com halogéneo);

$\text{R}^{8a}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de: hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo; cada  $\text{R}^9$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de:

- a)  $-\text{R}^{13}$ ,
- b) halogéneo,
- c)  $-\text{CF}_3$ ,
- d)  $-\text{COR}^{13}$ ,
- e)  $-\text{OR}^{13}$ ,
- f)  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,

- g)  $-\text{NO}_2$ ,
- h)  $-\text{CN}$ ,
- i)  $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,
- j)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- k)  $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ ,
- l)  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- m)  $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ,
- n)  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,
- o)

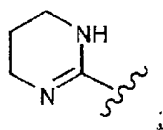


- p) alquilo substituído com um ou mais (e.g., um) grupos  $-\text{OH}$  (e.g.,  $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$ , onde  $q$  é 1-6, usualmente 1 a 2, e preferivelmente 1),
- q) alquilo substituído com um ou mais (e.g., um) grupos  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$  (e.g.,  $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ , onde  $q$  é usualmente 1 a 2, e preferivelmente 1), e
- r)  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{R}^{14}$  (e.g.,  $\text{R}^{13}$  é H e  $\text{R}^{14}$  é alquilo, tal como metilo);

$\text{R}^{11}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de hidrogénio, alquilo (e.g.,  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ , tal como metilo), halogéneo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$  e ciano;

cada  $\text{R}^{13}$  e  $\text{R}^{14}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, heteroarilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído, heterociclo não substituído ou substituído, fluoroalquilo não substituído ou substituído, e heterocicloalquilalquilo não substituído ou substituído (onde "heterocicloalquilo" significa heterociclo); onde existem 1 a 6 substituintes nos referidos grupos  $\text{R}^{13}$  e  $\text{R}^{14}$  substituídos e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: alquilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ , alcoxi, arilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-N(R^{40})_2$ ,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-SO_2R^{15}$  desde que  $R^{15}$  não seja H, halogéneo, e  $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ ; ou  $R^{13}$  e  $R^{14}$  considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados nos grupos  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-CONR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_tNR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$  formam um anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3 a 7 membros), o referido anel contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado entre o grupo consistindo de: O, S e  $NR^{18}$ ; onde existem 1 a 3 substituintes nos grupos  $R^{13}$  e  $R^{14}$  ciclizados substituídos (*i.e.*, existem 1 a 3 substituintes no anel formado quando os grupos  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados) e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: alquilo, arilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_tNR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-SO_2R^{15}$  desde que  $R^{15}$  não seja H,  $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-NHC(O)OR^{15}$ , halogéneo e um grupo heterocicloalcenilo (*i.e.*, um grupo heterocíclico que possui pelo menos uma, e preferivelmente uma, ligação dupla num anel, *e.g.*,



cada  $R^{15}$  e  $R^{16}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo;

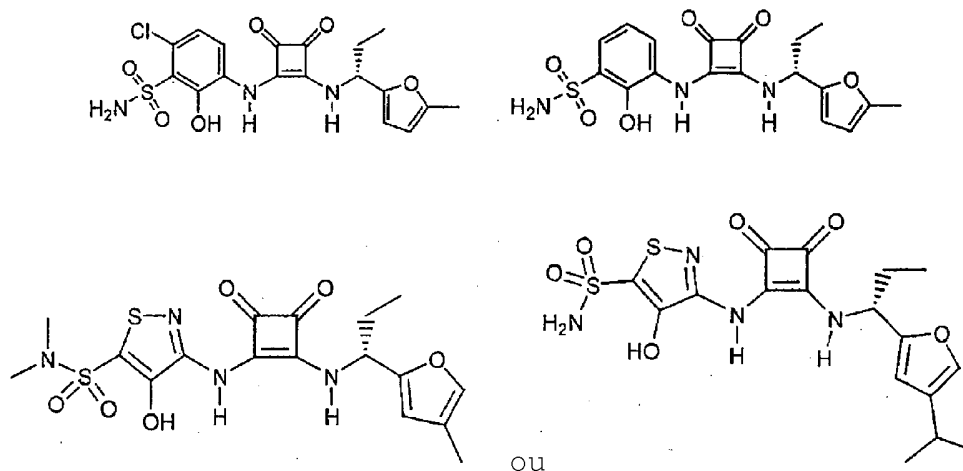
$R^{18}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de: H, alquilo, arilo, heteroarilo,  $-C(O)R^{19}$ ,  $-SO_2R^{19}$  e  $-C(O)NR^{19}R^{20}$ ;

cada  $R^{19}$  e  $R^{20}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: alquilo, arilo e heteroarilo;

cada  $R^{40}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo e cicloalquilo; e

$t$  é 0, 1 ou 2.

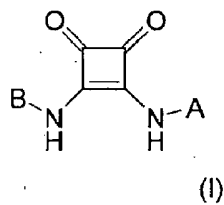
Noutro aspecto, o invento é dirigido a um composto da fórmula



ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

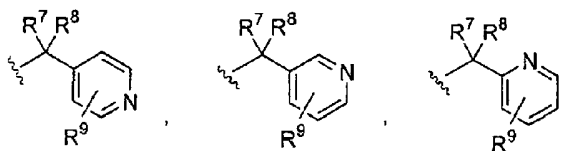
#### DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

São também revelados compostos de referência da fórmula (I):

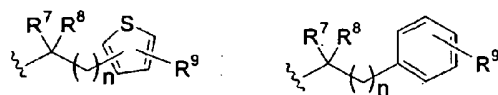
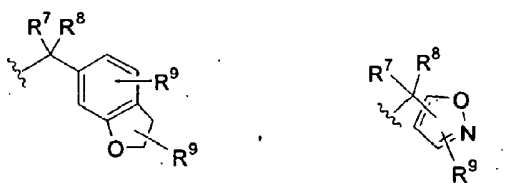
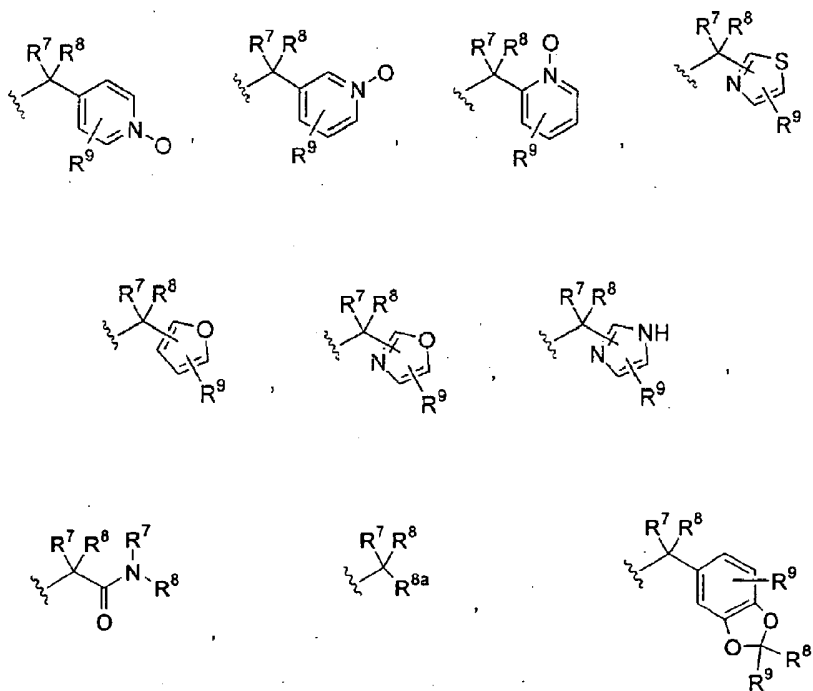


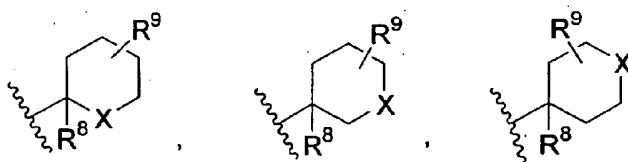
ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável onde

A é seleccionado entre o grupo consistindo de





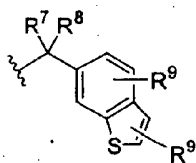
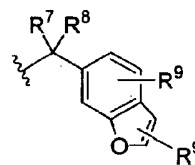
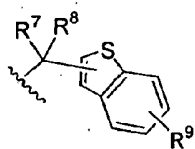
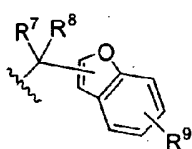
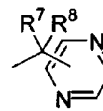
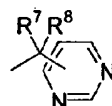
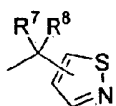
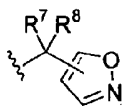
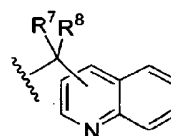
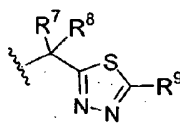
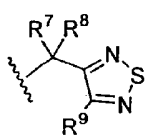
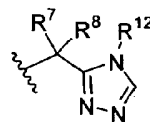
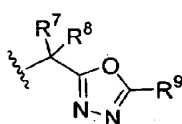
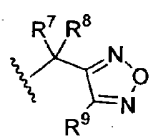


$$n = 0 - 6$$


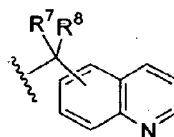
$$X = O, NH, S$$



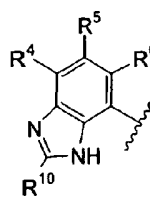
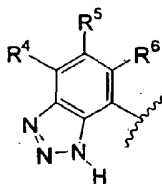
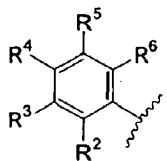
$n=1-5$

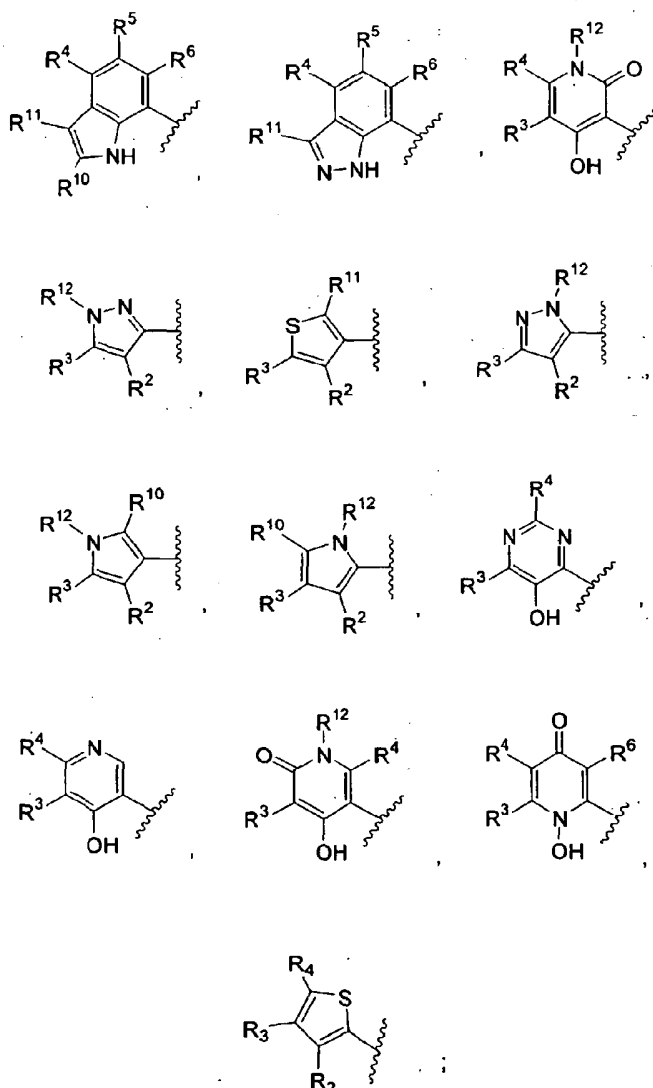


e



B é seleccionado entre o grupo consistindo de



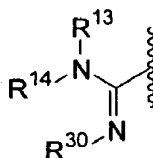
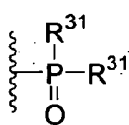
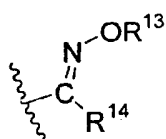


e

$R^2$  é hidrogénio, OH,  $-C(O)OH$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHC(O)R^{13}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2R^{13}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NHR^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}OH$ ,  $-S(O_2)OH$ ,  $-OC(O)R^{13}$  ou um grupo funcional heterocíclico ácido não substituído ou substituído,

onde os substituintes nos grupos  $R^2$  substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1-6 grupos  $R^9$ ;

$R^3$  e  $R^4$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de hidrogénio, ciano, halogénio, alquilo, alcoxi,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-C(O)NHR^{17}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_{(t)}R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ ,



$-\text{NHC(O)R}^{17}$ , arilo não substituído ou substituído e heteroarilo não substituído ou substituído, onde os substituintes nos grupos  $\text{R}^3$  e  $\text{R}^4$  substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1-6 grupos  $\text{R}^9$ ;

$\text{R}^5$  e  $\text{R}^6$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxi,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C(O)R}^{13}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{13}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{13}\text{OR}^{14}$ , ciano, um arilo não substituído ou substituído e um grupo heteroarilo não substituído ou substituído,

onde os substituintes nos grupos  $\text{R}^5$  e  $\text{R}^6$  substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1-6 grupos  $\text{R}^9$ ;

$\text{R}^7$  e  $\text{R}^8$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H, alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, heteroarilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído,  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ , fluoroalquilo, alcinilo, alcinilalquilo, alcenilo, alcenilalquilo e cicloalcenilo,

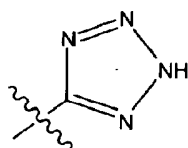
onde os substituintes nos grupos  $\text{R}^7$  e  $\text{R}^8$  substituídos são seleccionados entre o grupo consistindo de

- a) H,
- b) halogéneo,
- c)  $-\text{CF}_3$ ,
- d)  $-\text{COR}^{13}$ ,

- e)  $-\text{OR}^{13}$ ,
- f)  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- g)  $-\text{NO}_2$ ,
- h)  $-\text{CN}$ ,
- i)  $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ ,
- j)  $-\text{Si}(\text{alquilo})_3$ ,
- k)  $-\text{Si}(\text{arilo})_3$ ,
- l)  $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$ ,
- m)  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,
- n)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- o)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- p)  $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,
- q)  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$ ,
- r)  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- s)  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ , e
- t)  $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ;

$\text{R}^{8a}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;  $\text{R}^9$  é seleccionado independentemente entre 1-6 do grupo consistindo de:

- a)  $-\text{R}^{13}$ ,
- b) halogéneo,
- c)  $-\text{CF}_3$ ,
- d)  $-\text{COR}^{13}$ ,
- e)  $-\text{OR}^{13}$ ,
- f)  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- g)  $-\text{NO}_2$ ,
- h)  $-\text{CN}$ ,
- i)  $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,
- j)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- k)  $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ ,
- l)  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- m)  $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ,
- n)  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ , e
- o)



$\text{R}^{10}$  e  $\text{R}^{11}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados

independentemente entre o grupo consistindo de hidrogénio, halogéneo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_{(\text{t})}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$  e ciano;

$\text{R}^{12}$  é hidrogénio,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ , ou um grupo arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, alquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído ou heteroarilalquilo não substituído ou substituído, onde os substituintes nos grupos  $\text{R}^{12}$  substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1-6 grupos  $\text{R}^9$ ;

$\text{R}^{13}$  e  $\text{R}^{14}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H, alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, heteroarilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído e fluoroalquilo não substituído ou substituído, ou

$\text{R}^{13}$  e  $\text{R}^{14}$  podem ser considerados em conjunto quando ambos estão ligados a um átomo de azoto para formar um anel heterocíclico de 3 a 7 membros não substituído ou substituído contendo um a dois heteroátomos seleccionados entre oxigénio, enxofre e azoto, onde os substituintes nos grupos  $\text{R}^{13}$  e  $\text{R}^{14}$  substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1-6 de H, alquilo, arilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_{\text{t}}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$  e halogéneo;

$\text{R}^{15}$  e  $\text{R}^{16}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo;

$\text{R}^{17}$  é  $-\text{SO}_2$ -alquilo,  $-\text{SO}_2$ -arilo,  $-\text{SO}_2$ -cicloalquilo ou  $-\text{SO}_2$ -heteroarilo;

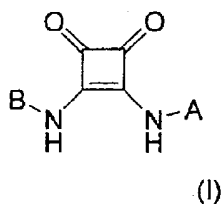
$\text{R}^{30}$  é alquilo, cicloalquilo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  ou  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;

$R^{31}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído e cicloalquilo não substituído ou substituído;

onde os substituintes nos grupos  $R^{31}$  substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1-6 grupos  $R^9$ ; e

t é 0, 1 ou 2.

Este invento proporciona compostos da fórmula (I):



ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável onde os substituintes são como definidos no Sumário do Invento.

Outro aspecto do presente invento é uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com o invento em combinação ou associação com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Outro aspecto do presente invento é a utilização de um composto de acordo com o invento para tratamento de uma doença mediada por  $\alpha$ -quimoquina num mamífero que compreende a administração a um paciente que o necessita de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

Exemplos de doenças mediadas por quimoquina incluem psoríase, dermatite atópica, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, artrite, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerosa, choque séptico, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome de choque séptico, acidente vascular cerebral, lesão de reperfusão cardíaca e renal, glomerulonefrite ou trombose, doença de Alzheimer, reacção de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto e malária.

Outro aspecto do presente invento é a utilização de um composto de acordo com o invento para o fabrico de um medicamento para tratamento do cancro, compreendendo administrar a um paciente que o necessite, concorrentemente ou sequencialmente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) um composto de acordo com o invento, e (b) um agente afectando os microtúbulos ou agente antineoplásico ou agente antiangiogénese ou inibidor de quinase de receptor de VEGF ou anticorpos contra o receptor de VEGF ou interferão, e/ou c) radiação.

Em concretizações adicionais, um composto de acordo com o invento é combinado com um dos agentes antineoplásicos seguintes: gemcitabina, paclitaxel (Taxol®), 5-fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida (Cytosan®), temozolomida, taxotere ou vincristina.

Noutra concretização, o presente invento proporciona a utilização de um composto de acordo com o invento para o fabrico de um medicamento para tratamento do cancro, compreendendo administrar, concorrentemente ou sequencialmente, uma quantidade eficaz de (a) um composto de acordo com o invento, e (b) um agente afectando os microtúbulos (e.g., paclitaxel).

A não ser que indicado de outro modo, as definições seguintes aplicam-se ao longo do presente fascículo e reivindicações. Estas definições aplicam-se independentemente de um termo ser utilizado por ele próprio ou em combinação com outros termos. Assim, a definição de "alquilo" aplica-se a "alquilo" bem como às porções "alquilo" de "alcoxi", etc.

Quando qualquer variável (e.g., arilo,  $R^2$ ) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte, a sua definição em cada ocorrência é independente da sua definição em qualquer outra ocorrência. Também, combinações de substituintes e/ou variáveis são admissíveis apenas se essas combinações resultarem em compostos estáveis.

"Paciente" inclui não só humanos mas também outros mamíferos.



“Mamífero” significa humanos e outros animais. Preferivelmente, mamífero significa humanos.

“Alquilo” significa uma cadeia de hidrocarboneto saturado linear ou ramificada possuindo o número designado de átomos de carbono. Quando o número de átomos de carbono não é especificado, pretendem-se 1 a 20 carbonos. Grupos alquilo preferidos contêm 1 a 12 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquilo mais preferidos contêm 1 a 6 átomos de carbono na cadeia.

“Alcoxi” significa um grupo alquil-O- no qual alquilo é como anteriormente definido. Exemplos não limitantes de grupos alcoxi incluem metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi e n-butoxi. A ligação à porção de origem é através do oxigénio de éter.

“Alcenilo” significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado. Quando o número de átomos de carbono não é especificado, pretendem-se 2 a 20. Grupos alcenilo preferidos têm 2 a 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente 2 a 6 átomos de carbono na cadeia. Exemplos não limitantes de grupos alcenilo adequados incluem etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo e decenilo.

“Alcinilo” significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado. Quando o número de átomos de carbono não é especificado, pretendem-se 2 a 15 carbonos. Grupos alcinilo preferidos têm 2 a 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente 2 a 4 átomos de carbono na cadeia. Exemplos não limitantes de grupos alcinilo adequados incluem etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo e decinilo.

“Arilo” significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico aromático compreendendo cerca de 6 a cerca de 14 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 a cerca de 10 átomos de carbono. Exemplos não limitantes de grupos arilo adequados incluem fenilo, naftilo, indenilo, tetra-hidronaftilo, indanilo, antracenilo, fluorenilo e outros.

“Arilalquilo” significa um grupo arilalquilo no qual os grupos arilo e alquilo são como definido. Exemplos não limitantes de grupos arilalquilo adequados incluem benzilo, fenetilo e naftalenilmetilo. A ligação à porção de origem é através do grupo alquilo.

“Cicloalquilo” significa um sistema de anel não aromático possuindo 3 a 10 átomos de carbono e um a três, preferivelmente 5 a 10 átomos de carbono. Anéis cicloalquilo preferidos contêm 5 a 7 átomos de anel. Exemplos não limitantes de grupos cicloalquilo incluem ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, norbornilo, adamantilo e outros.

“Cicloalquilalquilo” significa um grupo cicloalquilo ligado à porção de origem através de um grupo alquilo. Exemplos não limitantes incluem ciclopropilmetilo, ciclo-hexilmetilo e outros.

“Cicloalcenilo” significa um sistema de anel mono ou multicíclico não aromático compreendendo 3 a 10 átomos de carbono, preferivelmente 5 a 10 átomos de carbono que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Anéis cicloalcenilo preferidos contêm 5 a 7 átomos de anel. Exemplos não limitantes de grupos cicloalcenilo incluem ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo, norbornenilo e outros.

“Cicloalcenilo” significa um sistema de anel mono ou multicíclico não aromático compreendendo 3 a 10 átomos de carbono, preferivelmente 5 a 10 átomos de carbono que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Anéis cicloalcenilo preferidos contêm 5 a 7 átomos de anel. Exemplos não limitantes de grupos cicloalcenilo incluem ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo, norbornenilo e outros.

“Halo” significa grupos fluoro, cloro, bromo ou iodo. São preferidos fluoro, cloro ou bromo, e são mais preferidos fluoro e cloro.

“Halogéneo” significa flúor, cloro, bromo ou iodo. São preferidos flúor, cloro ou bromo, e são mais preferidos flúor e cloro.

“Haloalquilo” significa um grupo alquilo como acima definido onde um ou mais átomos de hidrogénio no alquilo estão substituídos por um grupo halo acima definido.

“Heterociclilo” ou “heterociclo” significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico saturado não aromático compreendendo 3 a 10 átomos de anel, preferivelmente 5 a 10 átomos de anel, no qual um ou mais dos átomos no sistema de anel é um outro elemento que não carbono, por exemplo azoto, oxigénio ou enxofre, sozinho ou em combinação. Não existem quaisquer átomos de oxigénio e/ou enxofre adjacentes presentes no sistema de anel. Heterociclilos preferidos contêm 5 a 6 átomos de anel. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome de raiz do heterociclilo significa que pelo menos um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre respectivamente está presente como um átomo de anel.

O átomo de azoto ou enxofre do heterociclilo pode estar opcionalmente oxidado nos N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondentes. Exemplos não limitantes de anéis heterociclilo monocíclicos adequados incluem piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotiofenilo, tetra-hidrotiopiranilo e outros.

O termo grupo funcional heterocíclico ácido pretende incluir grupos tais como, pirrole, imidazole, triazole, tetrazole e outros.

“Heteroarilo” significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico aromático compreendendo 5 a 14 átomos de anel, preferivelmente 5 a 10 átomos de anel, no qual um ou mais dos átomos de anel é um outro elemento que não carbono, por exemplo azoto, oxigénio ou enxofre, sozinho ou em combinação. Heteroarilos preferidos contêm 5 a 6 átomos de anel. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome de raiz heteroarilo significa que pelo menos um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre, respectivamente, está presente como um átomo de anel. Um átomo de azoto de um heteroarilo pode estar opcionalmente oxidado no N-óxido correspondente. Exemplos não limitantes de heteroarilos adequados incluem piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo,

isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo e outros.

"Heteroarilalquilo" significa um grupo heteroarilalquilo onde a ligação à porção de origem é através de um grupo alquilo.

Podem-se formar N-óxidos num azoto terciário presente num R substituinte ou em =N- num substituinte de anel heteroarilo e são incluídos nos compostos de fórmula I.

O termo "pró-fármaco", como aqui utilizado, representa compostos que são rapidamente transformados *in vivo* no composto de origem da fórmula acima, por exemplo, por hidrólise no sangue. Uma descrição exaustiva é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 do A.C.S.. Symposium Series, e em Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, que são ambas aqui incorporadas por referência.

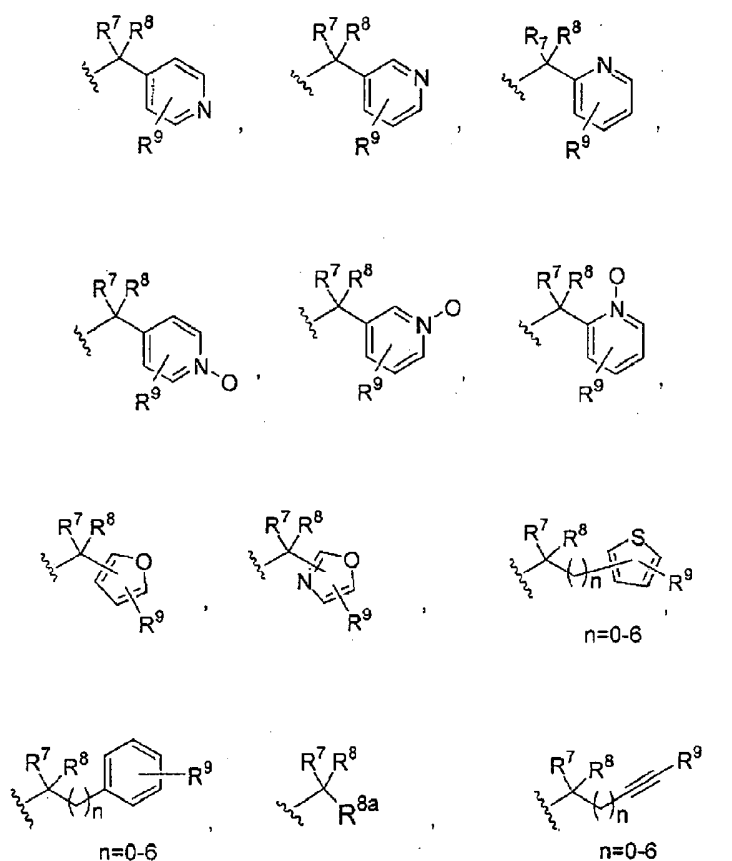
Como aqui utilizado, o termo "composição" pretende abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, directamente ou indirectamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Também, "Bn" representa benzilo.

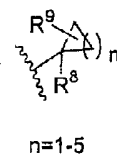
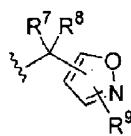
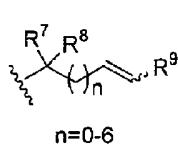
$R^{13}$  e  $R^{14}$  quando considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados nos grupos  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-CONR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_tNR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$  preferivelmente formam um anel heterocíclico saturado de 3 a 7 membros, não substituído ou substituído, contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionais cada um seleccionado independentemente entre O, S ou  $NR^{18}$  onde  $R^{18}$  é seleccionado entre H, alquilo, arilo,

heteroarilo,  $-C(O)R^{19}$ ,  $-SO_2R^{19}$  e  $-C(O)NR^{19}R^{20}$ , onde  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado independentemente entre alquilo, arilo e heteroarilo, onde os substituintes nos grupos  $R^{13}$  e  $R^{14}$  ciclizados substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1 a 3 de alquilo, arilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$  e halogéneo, e onde  $R^{15}$  e  $R^{16}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo.

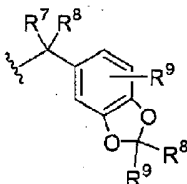
Num grupo preferido de compostos de acordo com o invento,

A é seleccionado entre o grupo consistindo de:





e

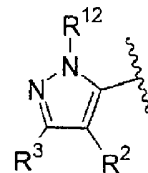
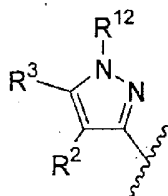
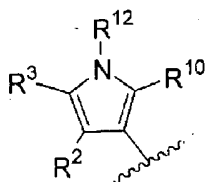
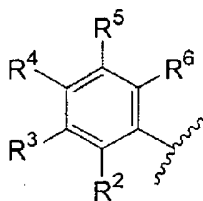


onde,

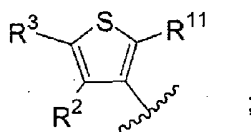
$R^7$  e  $R^8$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre H, alquilo, fluoroalquilo tal como  $-\text{CF}_3$  e  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ; cicloalquilo e cicloalquilalquilo tais como, por exemplo, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo e ciclohexilo, e

$R^9$  é o mesmo ou diferente e é 1-3 porções seleccionadas entre o grupo consistindo de H, halogéneo, alquilo, cicloalquilo,  $-\text{CF}_3$ , ciano,  $-\text{OCH}_3$  e  $-\text{NO}_2$ ;

B é seleccionado entre o grupo consistindo de



e



onde

R<sup>2</sup> é OH, -NHC(O)R<sup>13</sup> ou -NHSO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

R<sup>3</sup> é -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> ou -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

R<sup>4</sup> é H, -NO<sub>2</sub>, ciano, -CH<sub>3</sub>, halogéneo ou -CF<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> é H, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, halogéneo ou ciano;

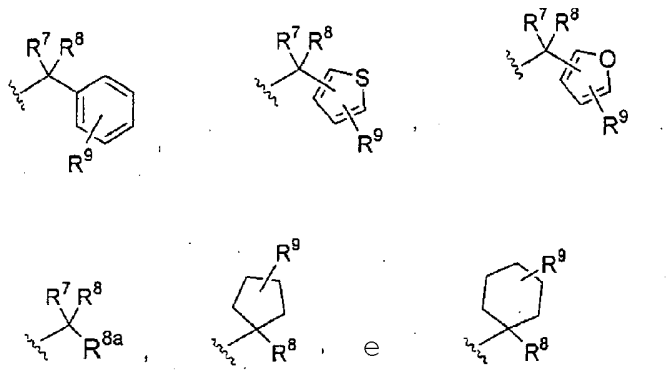
R<sup>6</sup> é H, alquilo ou -CF<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de hidrogénio, halogéneo, -CF<sub>3</sub>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)OR<sup>13</sup>, -SH, -SO<sub>(t)</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -NHC(O)R<sup>13</sup>, -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>OR<sup>14</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -COR<sup>13</sup>, -OR<sup>13</sup> e ciano;

R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre metilo, etilo e isopropilo; ou R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> quando considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados nos grupos -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -SO<sub>t</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> formam um anel heterocíclico saturado de 3 a 7 membros, não substituído ou substituído, contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado entre O, S ou NR<sup>18</sup> onde R<sup>18</sup> é seleccionado entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup> e -C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, onde R<sup>19</sup> e R<sup>20</sup> são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado independentemente entre alquilo, arilo e heteroarilo, onde os substituintes nos grupos R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> ciclizados substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1 a 3 de alquilo, arilo, hidroxialquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -SO<sub>t</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -NHC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> e halogéneo, e onde R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo;

Ainda mesmo mais preferivelmente,

A é seleccionado entre o grupo consistindo de



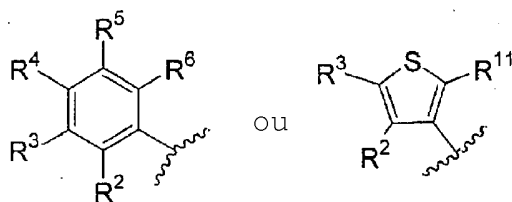
onde,

$R^7$  é H,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CH_3$ , metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo ou t-butilo;

$R^8$  é H;

$R^9$  é H, F, Cl, Br, alquilo ou  $-CF_3$ , e

B é:



onde:

$R^2$  é OH,  $-NHC(O)R^{13}$  ou  $-NHSO_2R^{13}$ ;

$R^3$  é  $-SO_2NR^{13}R^{14}$  ou  $-SO_2R^{13}$ ;

$R^4$  é H,  $-NO_2$ , ciano,  $-CH_3$  ou  $-CF_3$ ;

$R^5$  é H,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ , halogéneo ou ciano; e

$R^6$  é H, alquilo ou  $-CF_3$ ;

$R^{11}$  é H, halogéneo ou alquilo; e

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são iguais ou diferentes e são independentemente metilo, etilo ou isopropilo; ou

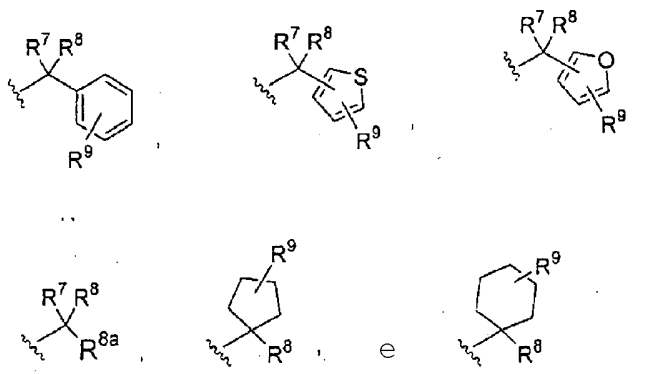
$R^{13}$  e  $R^{14}$  quando considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados nos grupos,  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ , formam um anel heterocíclico saturado de 3 a 7 membros, não substituído ou substituído, contendo opcionalmente um



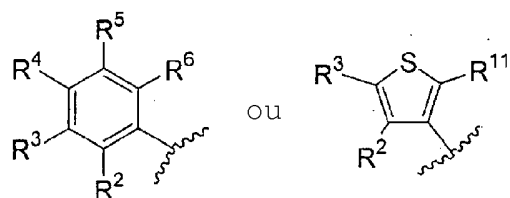
heteroátomo adicional seleccionado entre O, S ou  $\text{NR}^{18}$  onde  $\text{R}^{18}$  é seleccionado entre H, alquilo, arilo, heteroarilo,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$  e  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ , onde  $\text{R}^{19}$  e  $\text{R}^{20}$  são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado independentemente entre alquilo, arilo e heteroarilo, onde os substituintes nos grupos  $\text{R}^{13}$  e  $\text{R}^{14}$  ciclizados substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1 a 3 de alquilo, arilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  e halogéneo, e onde  $\text{R}^{15}$  e  $\text{R}^{16}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo;

Ainda mesmo mais preferido,

A é seleccionado entre o grupo consistindo de



e B é:



onde:

$\text{R}^2$  é OH,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$  ou  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ ;

$\text{R}^3$  é  $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$  ou  $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ;

$\text{R}^4$  é H,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$  ou ciano;

$R^5$  é H, halogéneo,  $-NO_2$ , ciano ou  $-CF_3$ ;

$R^6$  é H,  $-CF_3$  ou alquilo;

$R^7$  é H,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CH_3$ , metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo ou t-butilo;

$R^8$  é H;

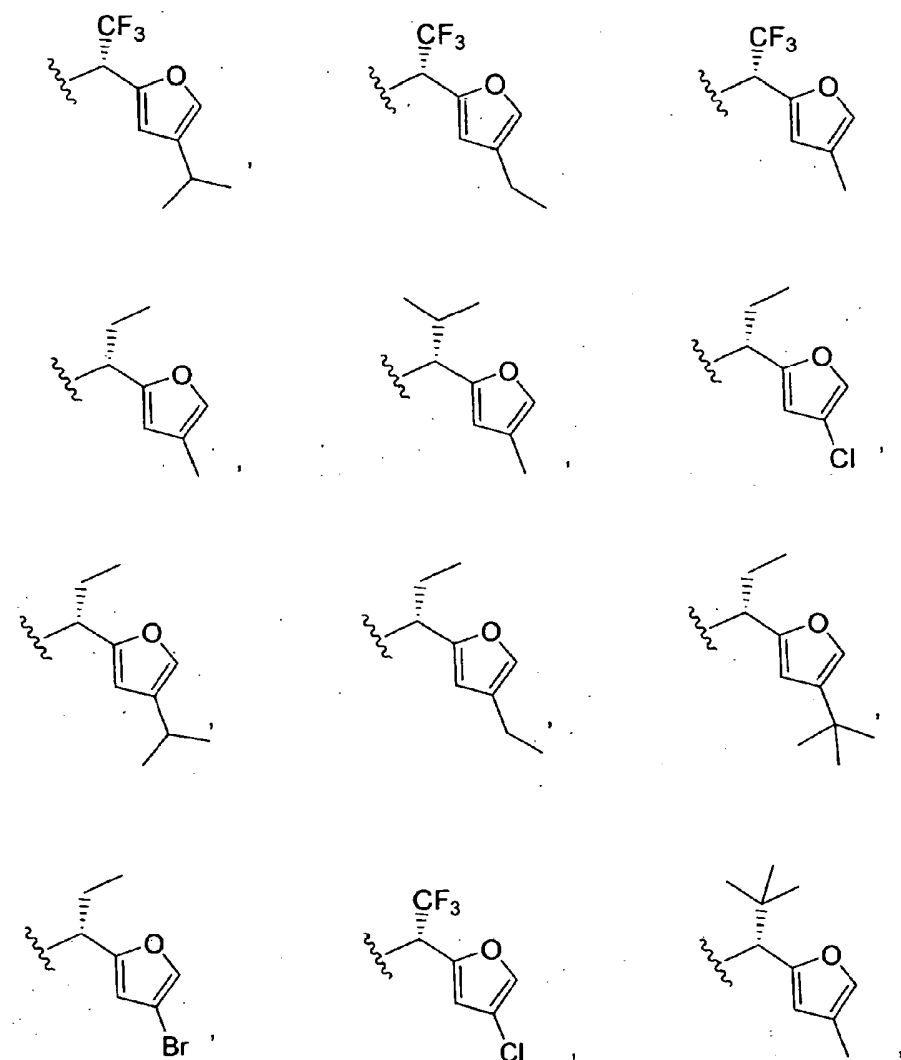
$R^9$  é H, F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo ou  $-CF_3$ ;

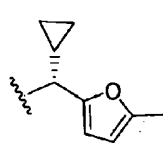
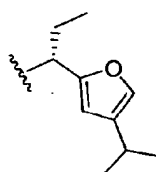
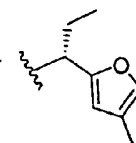
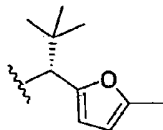
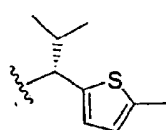
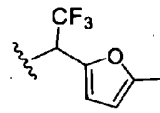
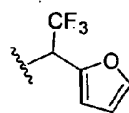
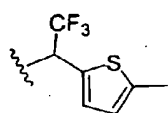
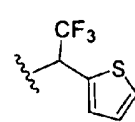
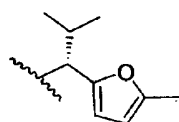
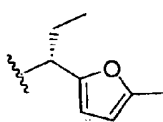
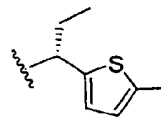
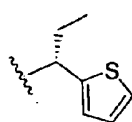
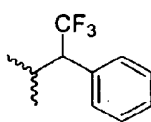
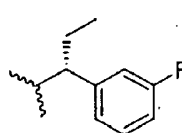
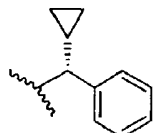
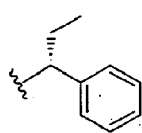
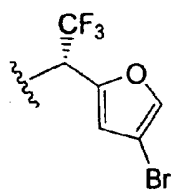
$R^{11}$  é H, halogéneo ou alquilo; e

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente metilo ou etilo.

Muito preferivelmente,

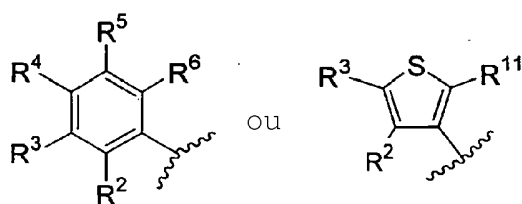
A é seleccionado entre o grupo consistindo de





e

e B é

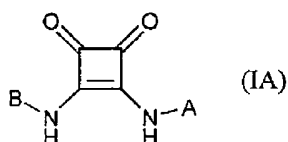


onde,

R<sup>2</sup> é -OH;  
 R<sup>3</sup> é -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;  
 R<sup>4</sup> é H, -CH<sub>3</sub> ou -CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>5</sup> é H ou ciano;  
 R<sup>6</sup> é H, -CH<sub>3</sub> ou -CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>11</sup> é H; e  
 R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são metilo.

As concretizações abaixo descritas foram numeradas para efeitos de referência às mesmas. As concretizações N.<sup>os</sup> 1 a 21, 23, 25, 27 e 29 bem como as concretizações N.<sup>os</sup> 30 a 46 no que se refere à concretizações N.<sup>os</sup> 1 a 21, 23, 25, 27 e 29 não ilustram o invento.

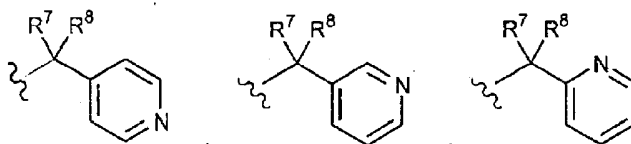
A concretização N.<sup>o</sup> 1 é dirigida aos métodos de tratamento acima descritos utilizando a fórmula I, excepto que os compostos utilizados são aqueles da fórmula IA:

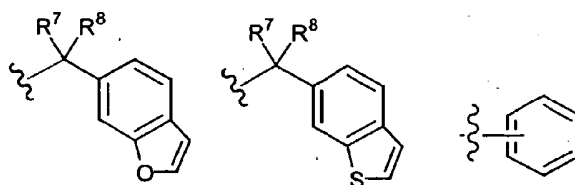
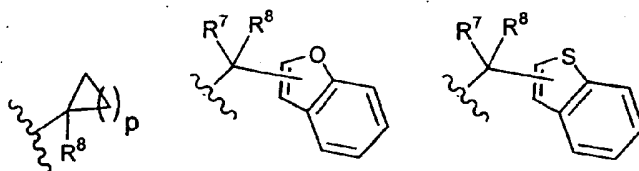
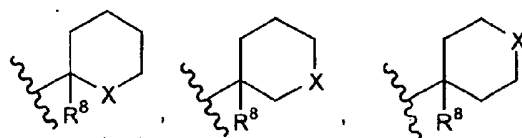
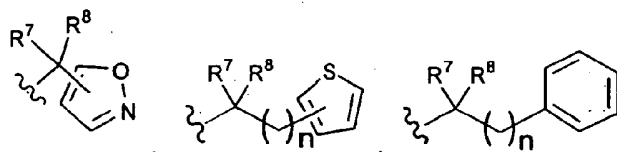
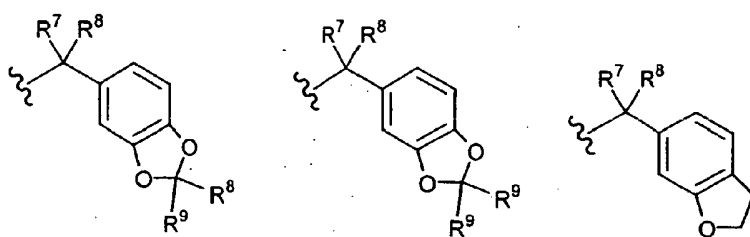
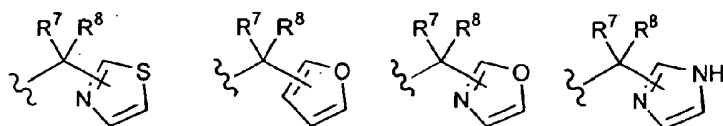
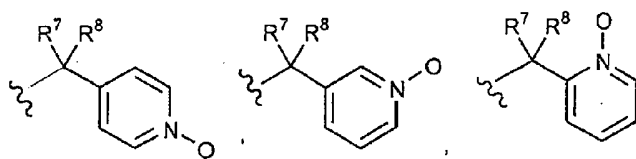


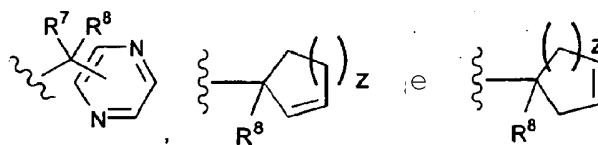
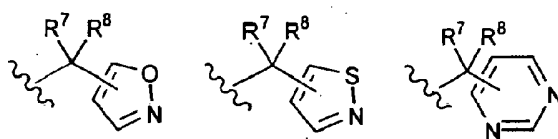
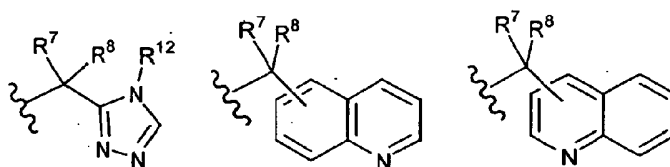
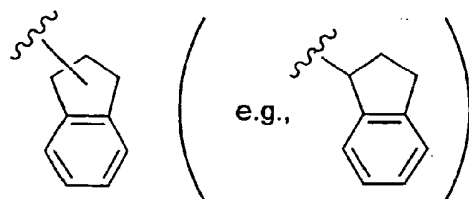
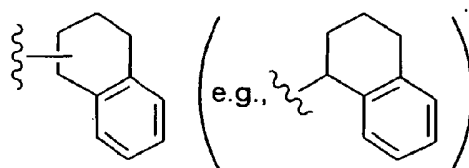
e seus sais (e.g., sal de sódio ou cálcio) e solvatos farmaceuticamente aceitáveis, onde:

A é seleccionado entre o grupo consistindo de:

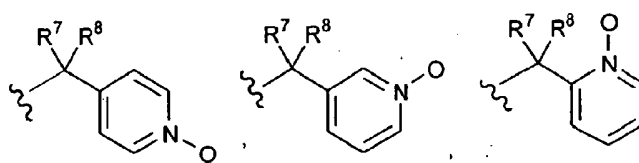
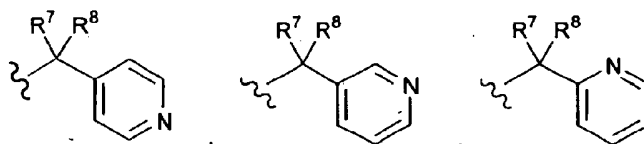
(1)

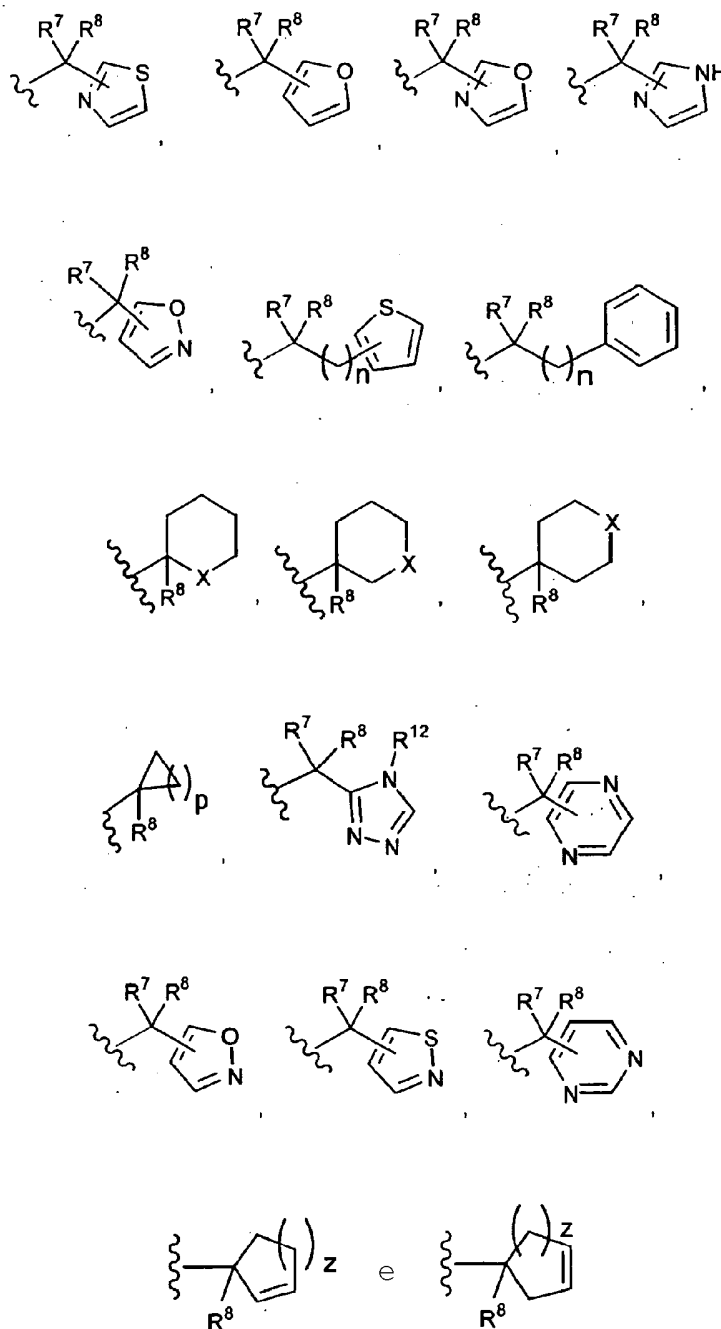






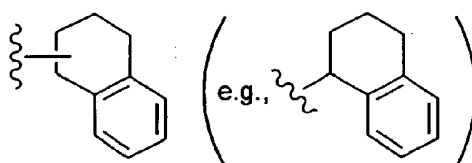
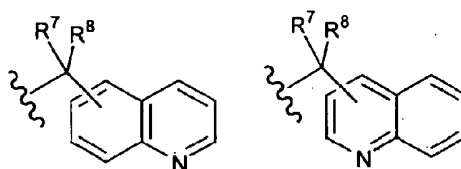
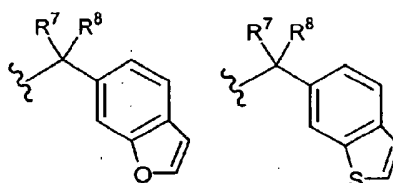
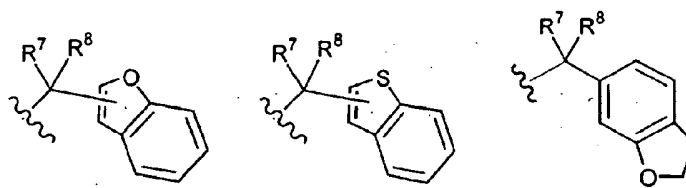
(2)



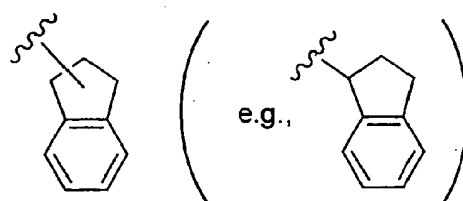


onde os anéis anteriores dos referidos grupos A estão substituídos com 1 a 6 substituintes cada um seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos  $R^9$ ;

(3)



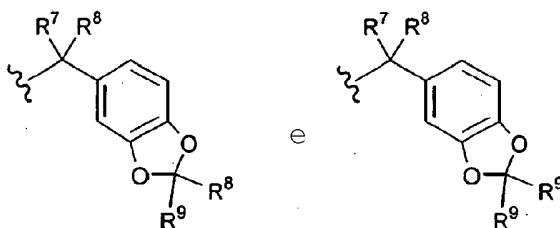
e



onde um ou ambos dos anéis anteriores dos referidos grupos A estão substituídos com 1 a 6 substituintes cada um seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de: grupos  $R^9$ ;

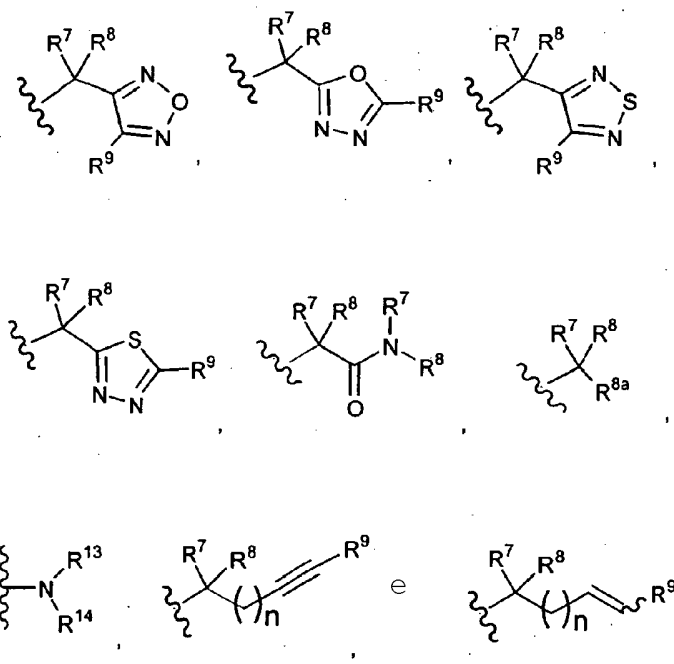


(4)

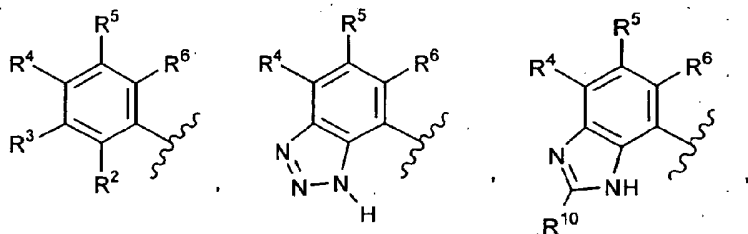


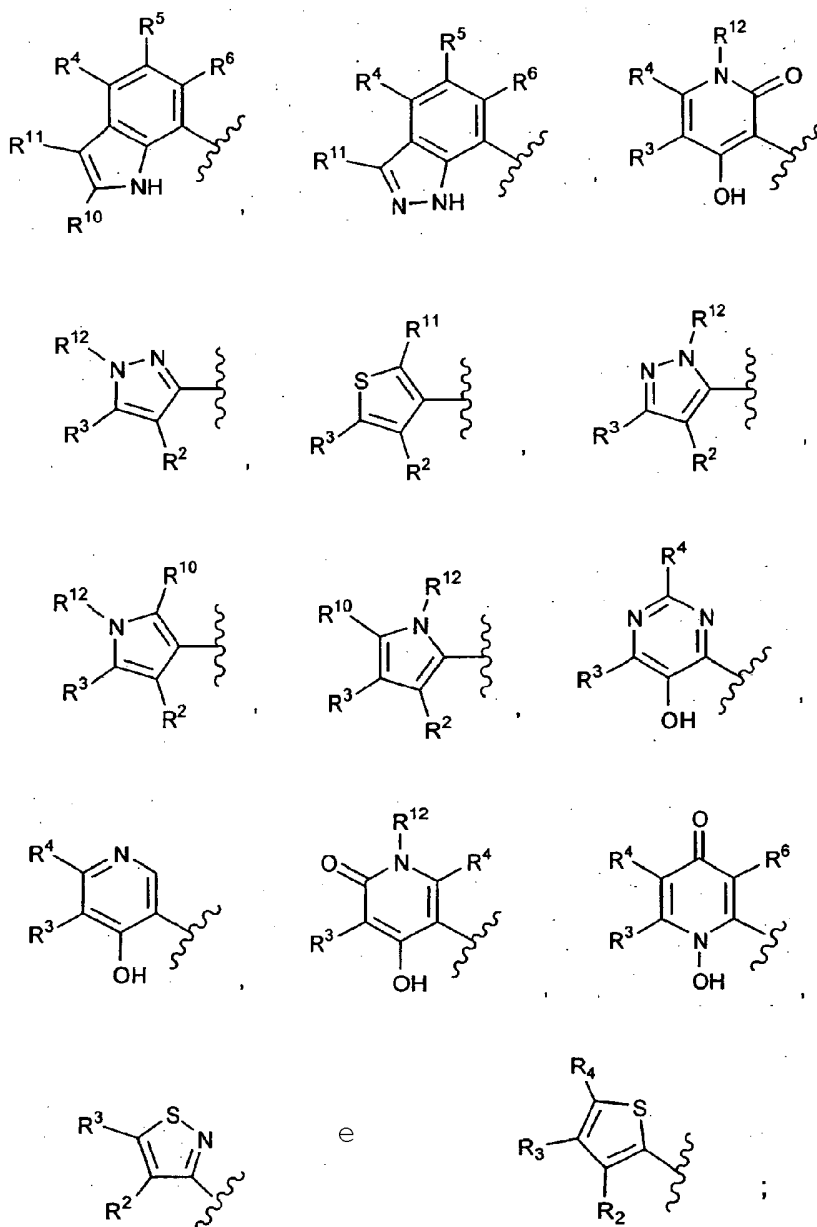
onde os anéis fenilo anteriores dos referidos grupos A estão substituídos com 1 a 3 substituintes cada um seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos R<sup>9</sup>; e

(5)



B é seleccionado entre o grupo consistindo de



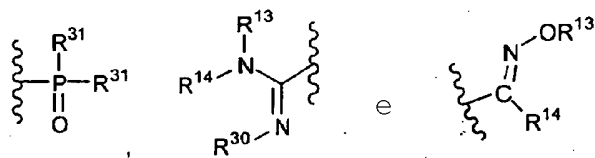


n é 0 a 6; p é 1 a 5; X é O, NH ou S; Z é 1 a 3;

R<sup>2</sup> é seleccionado entre o grupo consistindo de: hidrogénio, OH, -C(O)OH, -SH, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NHC(O)R<sup>13</sup>, -NHSO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)NHO R<sup>13</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>OH, -S(O<sub>2</sub>)OH, -OC(O)R<sup>13</sup>, um grupo funcional heterocíclico ácido não substituído e um grupo funcional heterocíclico ácido substituído; onde existem 1 a 6 substituintes no referido grupo funcional heterocíclico ácido substituído cada substituinte sendo seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos R<sup>9</sup>;

cada R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: hidrogénio, ciano, halogéneo,

alquilo, alcoxi, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>13</sup>, -C(O)NHR<sup>17</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -SO<sub>(t)</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -SO<sub>(t)</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>OR<sup>14</sup>, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído,



onde existem 1 a 6 substituintes no referido grupo arilo substituído e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos R<sup>9</sup>; e onde existem 1 a 6 substituintes no referido grupo heteroarilo substituído e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos R<sup>9</sup>;

cada R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxi, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>13</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -SO<sub>(t)</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>OR<sup>14</sup>, ciano, arilo não substituído ou substituído, e um grupo heteroarilo não substituído ou substituído; onde existem 1 a 6 substituintes no referido grupo arilo substituído e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos R<sup>9</sup>; e onde existem 1 a 6 substituintes no referido grupo heteroarilo substituído e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos R<sup>9</sup>;

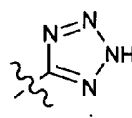
cada R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, heteroarilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, alcínilo, alcenilo e cicloalcenilo; e onde existem um ou mais (e.g., 1 a 6) substituintes nos referidos grupos R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> substituídos, onde cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de:

- a) halogéneo,
- b)  $-\text{CF}_3$ ,
- c)  $-\text{COR}^{13}$ ,
- d)  $-\text{OR}^{13}$ ,
- e)  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- f)  $-\text{NO}_2$ ,
- g)  $-\text{CN}$ ,
- h)  $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ ,
- i)  $-\text{Si}(\text{alquilo})_3$ , onde cada alquilo é seleccionado independentemente,
- j)  $-\text{Si}(\text{arilo})_3$ , onde cada alquilo é seleccionado independentemente,
- k)  $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$ , onde cada  $\text{R}^{13}$  é seleccionado independentemente,
- l)  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,
- m)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- n)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- o)  $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,
- p)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,
- q)  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- r)  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ , e
- s)  $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ;

(fluoroalquilo é um exemplo não limitante de um grupo alquilo que está substituído com halogéneo);

$\text{R}^{8a}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de: hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo; cada  $\text{R}^9$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de:

- a)  $-\text{R}^{13}$ ,
- b) halogéneo,
- c)  $-\text{CF}_3$ ,
- d)  $-\text{COR}^{13}$ ,
- e)  $-\text{OR}^{13}$ ,
- f)  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- g)  $-\text{NO}_2$ ,
- h)  $-\text{CN}$ ,
- i)  $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,
- j)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- k)  $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ ,
- l)  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- m)  $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ,
- n)  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,
- o)



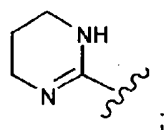
- p) alquilo substituído com um ou mais (e.g., um) grupos -OH (e.g.,  $-(CH_2)_qOH$ , onde  $q$  é 1-6, usualmente 1 a 2, e preferivelmente 1),
- q) alquilo substituído com um ou mais (e.g., um) grupos  $-NR^{13}R^{14}$  (e.g.,  $-(CH_2)_qNR^{13}R^{14}$ , onde  $q$  é 1-6, usualmente 1 a 2, e preferivelmente 1), e
- r)  $-N(R^{13})SO_2R^{14}$  (e.g.,  $R^{13}$  é H e  $R^{14}$  é alquilo, tal como metilo);

cada  $R^{10}$  e  $R^{11}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de hidrogénio, alquilo (e.g.,  $C_1$  a  $C_6$ , tal como metilo), halogéneo,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SH$ ,  $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2R^{13}$ ,  $-NHC(O)R^{13}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{13}$  e ciano;

$R^{12}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de: hidrogénio,  $-C(O)OR^{13}$ , arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, alquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído, e um grupo heteroarilalquilo não substituído ou substituído; onde existem 1 a 6 substituintes nos grupos  $R^{12}$  substituídos e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos  $R^9$ ;

cada  $R^{13}$  e  $R^{14}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, heteroarilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído, heterociclilo não substituído ou substituído, fluoroalquilo não substituído ou substituído e heterocicloalquilalquilo não substituído ou substituído (onde "heterocicloalquilo" significa heterociclilo); onde existem 1 a 6 substituintes nos referidos grupos  $R^{13}$  e

$R^{14}$  substituídos e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: alquilo,  $-CF_3$ ,  $-OH$ , alcoxi, arilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-N(R^{40})_2$ ,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-SO_2R^{15}$  desde que  $R^{15}$  não seja H, halogéneo e  $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ ; ou  $R^{13}$  e  $R^{14}$  considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados nos grupos  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-CONR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_tNR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$  formam um anel heterocíclico saturado (preferivelmente um anel heterocíclico de 3 a 7 membros) não substituído ou substituído, o referido anel contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado entre o grupo consistindo de: O, S e  $NR^{18}$ ; onde existem 1 a 3 substituintes nos grupos  $R^{13}$  e  $R^{14}$  ciclizados substituídos (*i.e.*, existem 1 a 3 substituintes no anel formado quando os grupos  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados) e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: alquilo, arilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_tNR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-SO_2R^{15}$  desde que  $R^{15}$  não seja H,  $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-NHC(O)OR^{15}$ , halogéneo e um grupo heterocicloalcenilo (*i.e.*, um grupo heterocíclico que possui pelo menos uma, e preferivelmente uma, ligação dupla num anel, *e.g.*,



cada  $R^{15}$  e  $R^{16}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo;

$R^{17}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de:  $-SO_2$ -alquilo,  $-SO_2$ -arilo,  $-SO_2$ -cicloalquilo e  $-SO_2$ -heteroarilo;

$R^{18}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de: H, alquilo, arilo, heteroarilo,  $-C(O)R^{19}$ ,  $-SO_2R^{19}$  e  $-C(O)NR^{19}R^{20}$ ;

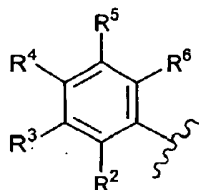
cada  $R^{19}$  e  $R^{20}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: alquilo, arilo e heteroarilo;  
 $R^{30}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de: alquilo, cicloalquilo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  ou  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  desde que  $R^{15}$  não seja H;  
 cada  $R^{31}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído e cicloalquilo não substituído ou substituído; onde existem 1 a 6 substituintes nos referidos grupos  $R^{31}$  substituídos e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos  $R^9$ ;  
 cada  $R^{40}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo e cicloalquilo; e  
 t é 0, 1 ou 2.

Na concretização N.º 1, utiliza-se pelo menos um (e.g., 1 a 3, e usualmente um) composto de fórmula IA.

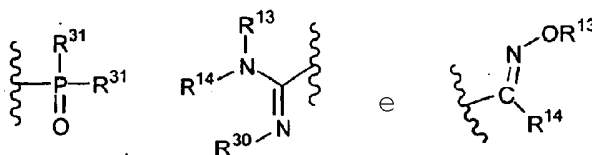
A concretização N.º 2 é dirigida à utilização de pelo menos um (e.g., 1 a 3, e usualmente 1) composto de fórmula IA para o fabrico de um medicamento para o tratamento das doenças acima descritas nos métodos de tratamento utilizando compostos de fórmula I.

A concretização N.º 3 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é seleccionado entre o grupo consistindo de:

(1)

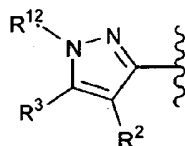


onde  $R^3$  é seleccionado entre o grupo consistindo de:  
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,



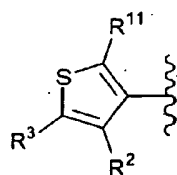
e todos os outros substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA;

(2)



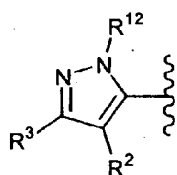
onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA;

(3)



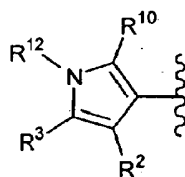
onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA;

(4)



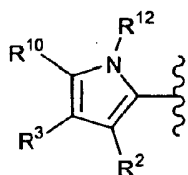
onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA;

(5)



onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA;

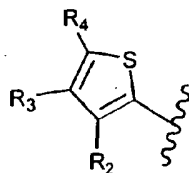
(6)





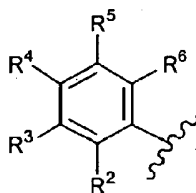
onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA; e

(7)

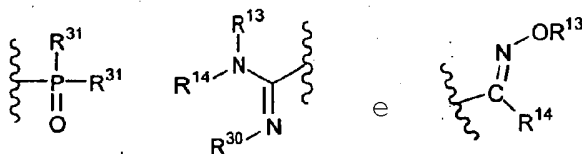


onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA.

A concretização N.º 4 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:

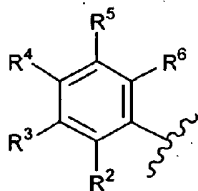


onde R<sup>3</sup> é seleccionado entre o grupo consistindo de:  
-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,



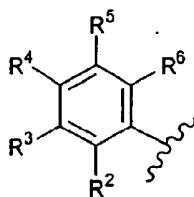
e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 5 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



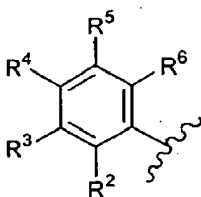
R<sup>3</sup> é -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 6 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é



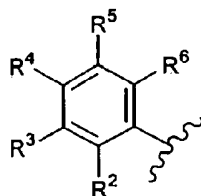
$R^3$  é  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são cada um o mesmo grupo alquilo ou diferente, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 7 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é

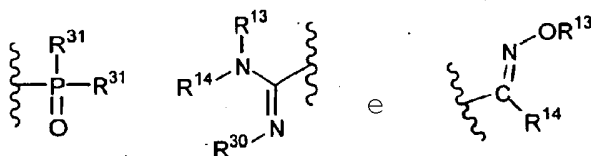


$R^2$  é  $-OH$ ,  $R^3$  é  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são cada um o mesmo grupo alquilo ou diferente, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 8 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é

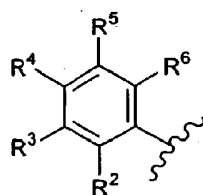


$R^3$  é seleccionado entre o grupo consistindo de:

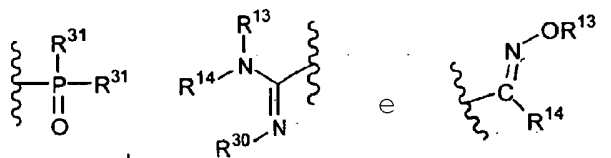


e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 9 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é

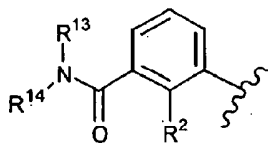


$R^3$  é seleccionado entre o grupo consistindo de:



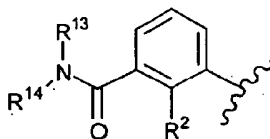
$R^2$  é  $-OH$ , e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 10 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



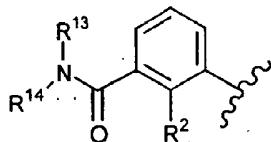
$R^2$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são como definidos para compostos de fórmula I ou IA, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 11 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



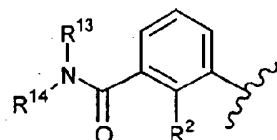
$R^2$  é  $-OH$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são como definidos para compostos de fórmula I ou IA, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 12 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



$R^2$  é como definido para compostos de fórmula I ou IA,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são o mesmo grupo alquilo ou diferente, e todos os outros substituintes são como definidos para compostos de fórmula I ou IA.

A concretização N.º 13 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



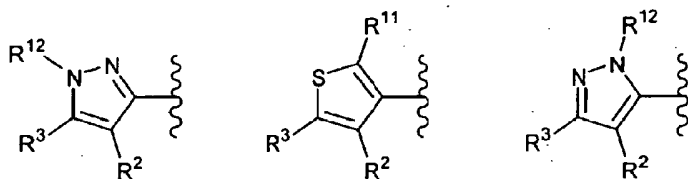
$R^2$  é -OH,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são o mesmo grupo alquilo ou diferente, e todos os outros substituintes são como definidos para compostos de fórmula I ou IA.

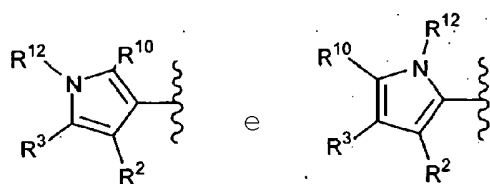
A concretização N.º 14 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é como descrito na concretização N.º 8,  $R^4$  é H,  $R^5$  é H,  $R^6$  é H, e todos os outros substituintes são como definidos para compostos de fórmula I ou IA.

A concretização N.º 15 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é como descrito na concretização N.º 9,  $R^4$  é H,  $R^5$  é H,  $R^6$  é H, e todos os outros substituintes são como definidos para compostos de fórmula I ou IA.

A concretização N.º 16 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é como descrito nas concretizações N.ºs 6, 7, 10 e 11, excepto que  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são cada um metilo, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

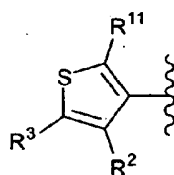
A concretização N.º 17 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é seleccionado entre o grupo consistindo de:





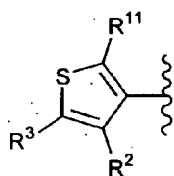
onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA.

A concretização N.º 18 deste invento é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



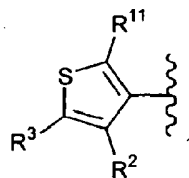
onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA.

A concretização N.º 19 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



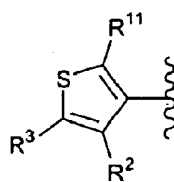
R<sup>11</sup> é H, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 20 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



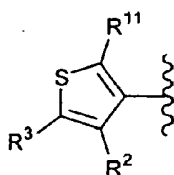
R<sup>2</sup> é -OH, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 21 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



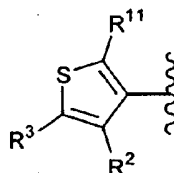
R<sup>3</sup> é -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 22 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



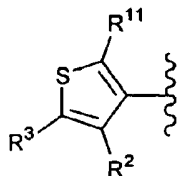
R<sup>3</sup> é -S(O)<sub>t</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> (e.g., t é 2), e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 23 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



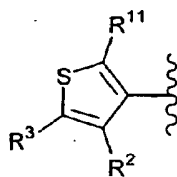
R<sup>2</sup> é -OH, R<sup>3</sup> é -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 24 deste invento é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



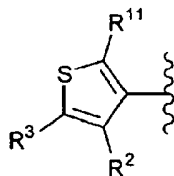
R<sup>2</sup> é -OH, e R<sup>3</sup> é -S(O)<sub>t</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> (e.g., t é 2), e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 25 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



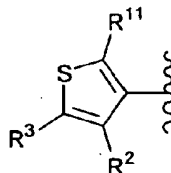
$R^2$  é -OH,  $R^3$  é  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $R^{11}$  é H, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 26 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:

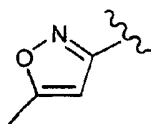


$R^2$  é -OH,  $R^3$  é  $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$  (e.g., t é 2),  $R^{11}$  é H, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

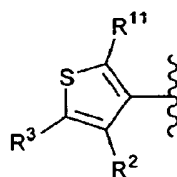
A concretização N.º 27 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



$R^2$  é -OH,  $R^3$  é  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $R^{11}$  é H, e  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de: alquilo, heteroarilo não substituído e heteroarilo substituído, e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA. Em geral, um de  $R^{13}$  ou  $R^{14}$  é alquilo (e.g., metilo). Um exemplo de um grupo heteroarilo substituído é

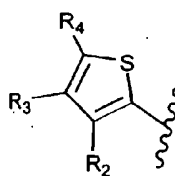


A concretização N.º 28 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



R<sup>2</sup> é -OH, R<sup>3</sup> é -S(O)<sub>t</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> (e.g., t é 2), R<sup>11</sup> é H, e R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são o mesmo grupo alquilo (e.g., metilo), e todos os outros substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

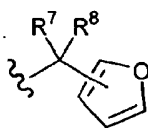
A concretização N.º 29 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é:



e todos os substituintes são como definidos na fórmula I ou IA.

A concretização N.º 30 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é como descrito em qualquer uma das concretizações N.ºs 3 a 29, e A é como definido em todas as descrições preferidas acima para A na fórmula I, ou A é como descrito para a fórmula IA.

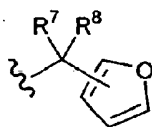
A concretização N.º 31 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é como descrito em qualquer uma das concretizações N.ºs 3 a 29, e A é:



onde o anel furano está não substituído ou substituído como descrito na definição de A para a fórmula I ou IA, e todos os outros substituintes são como definidos para a fórmula IA.

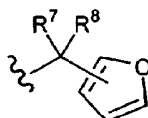
A concretização N.º 32 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é descrito em qualquer uma das concretizações N.ºs 3 a 29, e A é





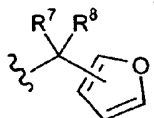
onde o anel furano está substituído e todos os outros substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA.

A concretização N.º 33 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é como em qualquer uma das concretizações N.ºs 3 a 29, e A é



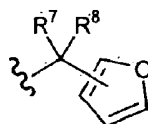
onde o anel furano está substituído com pelo menos um (e.g., 1 a 3, ou 1 a 2) grupo alquilo e todos os outros substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA.

A concretização N.º 34 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é como descrito em qualquer uma das concretizações N.ºs 3 a 29, A é



onde o anel furano está substituído com um grupo alquilo e todos os outros substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA.

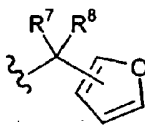
A concretização N.º 35 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é como descrito em qualquer uma das concretizações N.ºs 3 a 29, e A é



onde o anel furano está substituído com um grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> (e.g., metilo ou isopropilo), e todos os outros substituintes são como definidos para a fórmula I ou IA.

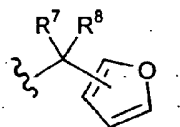
A concretização N.º 36 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é como descrito em qualquer uma das

concretizações N.<sup>os</sup> 3 a 29, e A é



como definido em qualquer uma das concretizações N.<sup>os</sup> 31 a 35, excepto que R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado entre o grupo consistindo de: H e alquilo.

A concretização N.<sup>o</sup> 37 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é como descrito em qualquer uma das concretizações N.<sup>os</sup> 3 a 29, e A é



como definido em qualquer uma das concretizações N.<sup>os</sup> 31 a 35, excepto que R<sup>7</sup> é H, e R<sup>8</sup> é alquilo (e.g., etilo ou t-butilo).

A concretização N.<sup>o</sup> 38 é dirigida a qualquer uma das concretizações N.<sup>os</sup> 3 a 37 onde o composto de fórmula IA é um sal farmaceuticamente aceitável.

A concretização N.<sup>o</sup> 39 é dirigida a qualquer uma das concretizações N.<sup>os</sup> 3 a 37 onde o composto de fórmula IA é um sal de sódio.

A concretização N.<sup>o</sup> 40 é dirigida a qualquer uma das concretizações N.<sup>os</sup> 3 a 37 onde o composto de fórmula IA é um sal de cálcio.

A concretização N.<sup>o</sup> 41 é dirigida a um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos compostos representativos deste invento.

A concretização N.<sup>o</sup> 42 é dirigida a um sal de sódio de qualquer um dos compostos representativos deste invento.

A concretização N.<sup>o</sup> 43 é dirigida a um sal de cálcio de qualquer um dos compostos representativos deste invento.

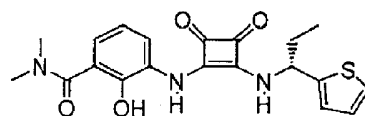
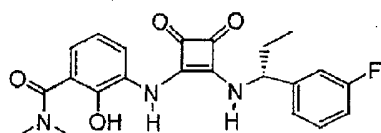
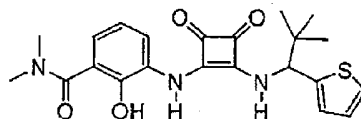
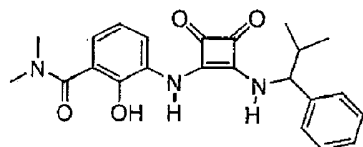
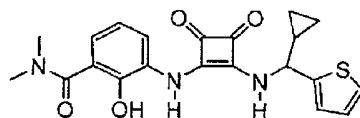
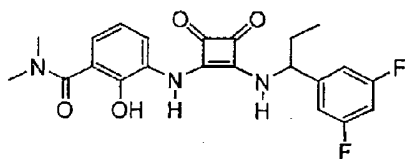
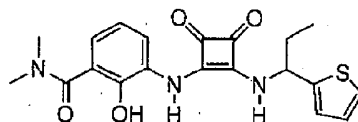
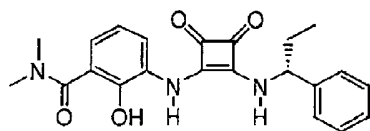
A concretização N.<sup>o</sup> 44 é dirigida a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um (e.g., 1 a 3,

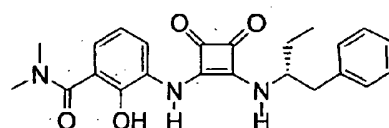
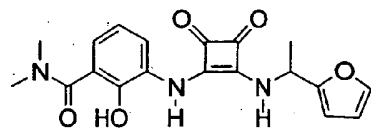
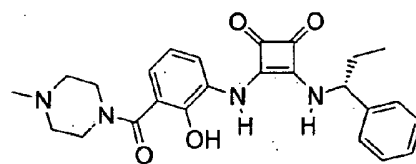
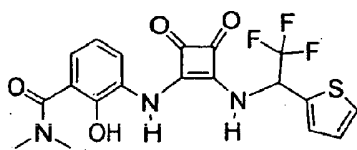
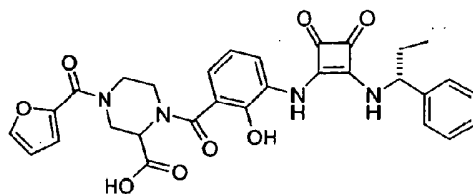
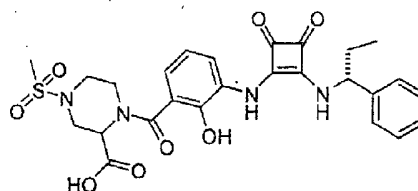
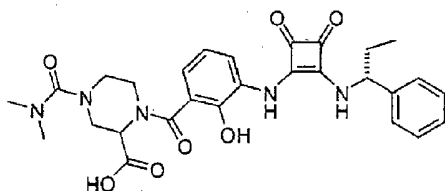
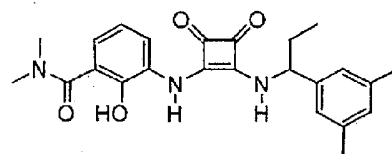
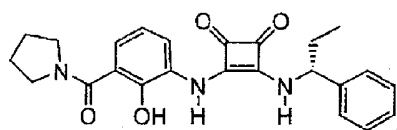
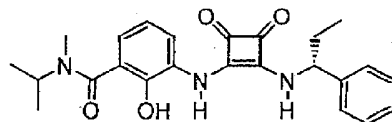
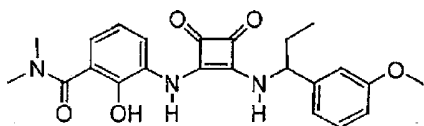
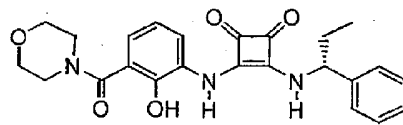
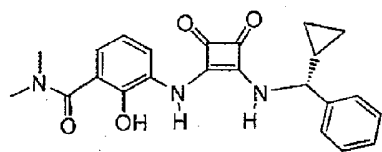
usualmente 1) composto de fórmula IA como descrito em qualquer uma das concretizações N.<sup>os</sup> 3 a 43 em combinação com um transportador farmacologicamente aceitável.

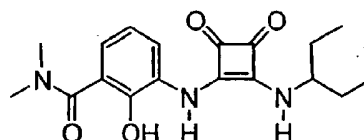
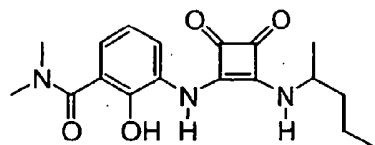
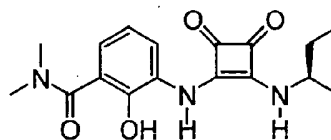
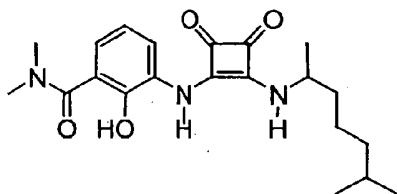
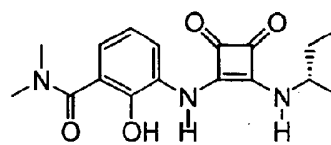
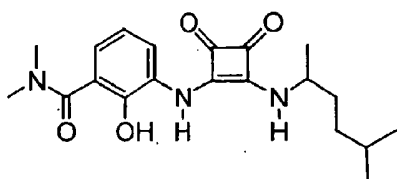
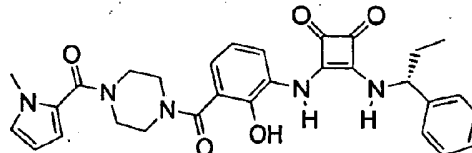
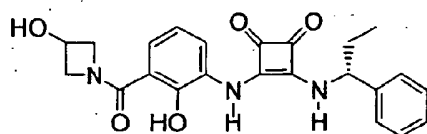
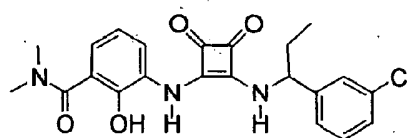
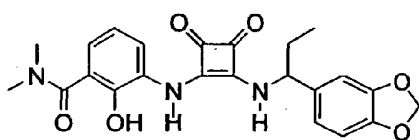
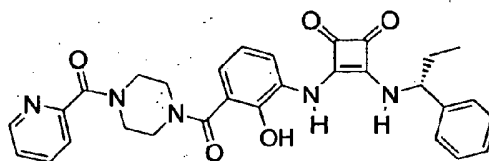
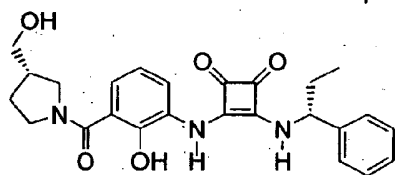
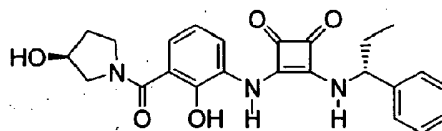
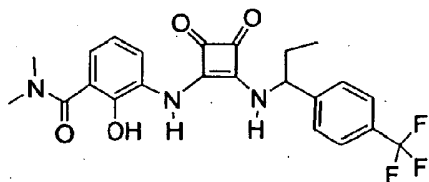
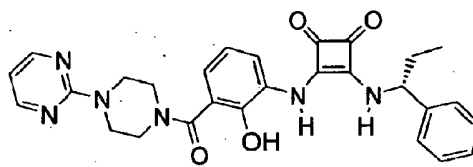
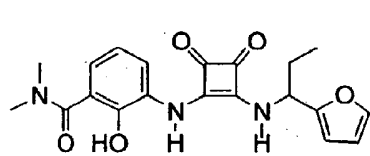
A concretização N.º 45 é dirigida a um método de tratamento de qualquer uma das doenças acima descritas compreendendo administrar a um paciente necessitado de um tal tratamento de uma quantidade eficaz (e.g., uma quantidade terapeuticamente eficaz) de um composto de fórmula IA como descrito em qualquer uma das concretizações N.<sup>os</sup> 3 a 43. As doenças referidas nesta concretização são aquelas descritas nos métodos de tratamento utilizando compostos de fórmula I.

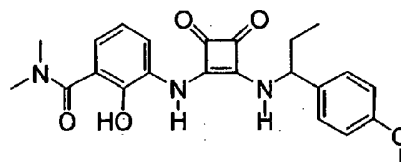
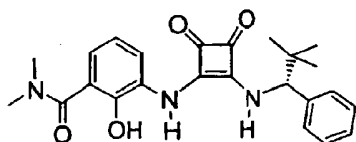
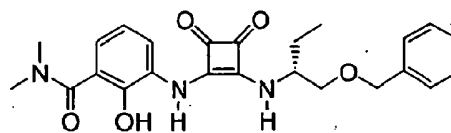
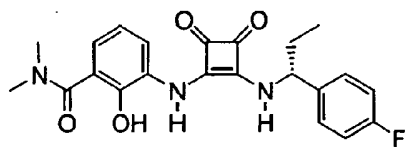
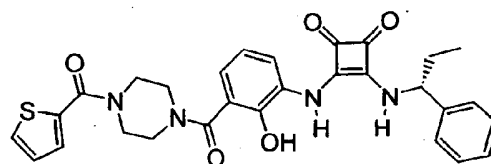
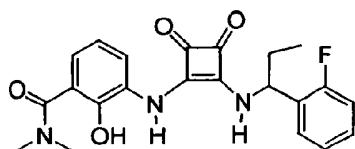
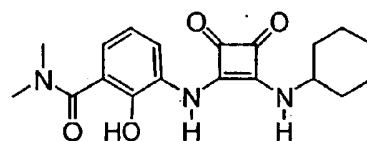
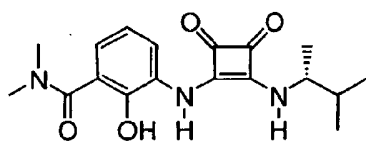
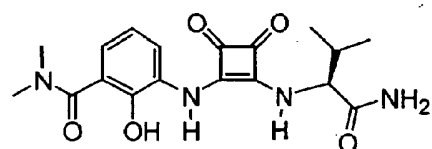
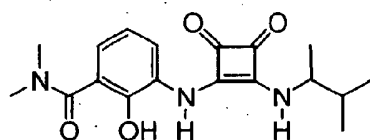
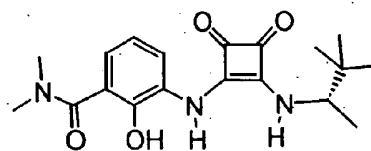
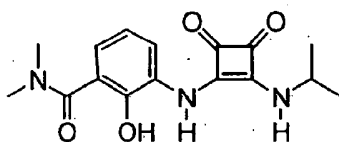
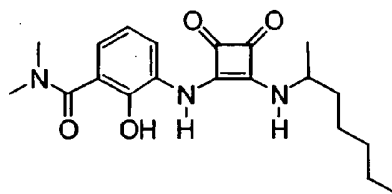
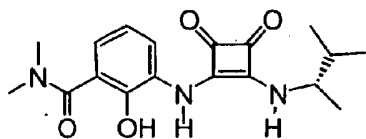
A concretização N.º 46 é dirigida à utilização de um composto de fórmula IA como descrito em qualquer uma das concretizações N.<sup>os</sup> 3 a 43 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das doenças acima descritas. As doenças referidas nesta concretização são aquelas descritas nos métodos de tratamento utilizando compostos de fórmula I.

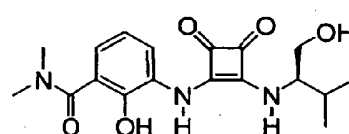
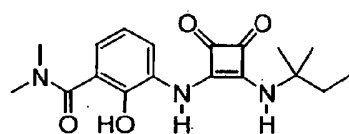
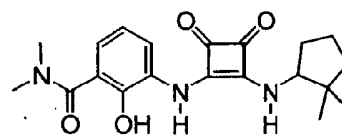
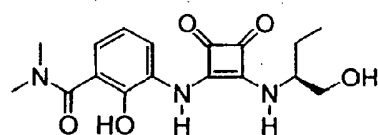
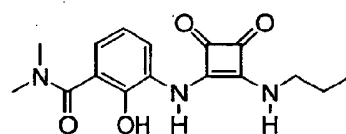
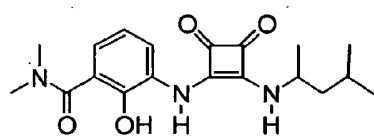
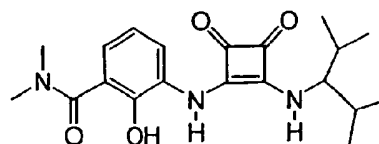
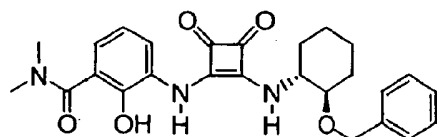
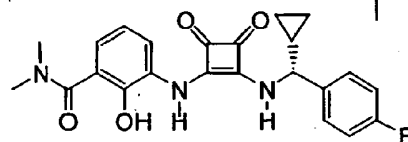
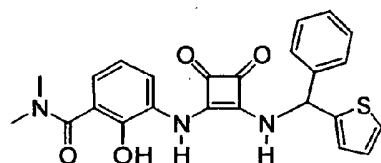
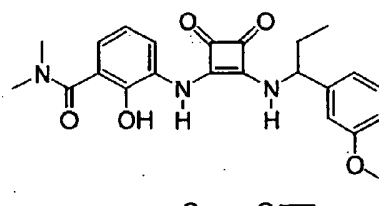
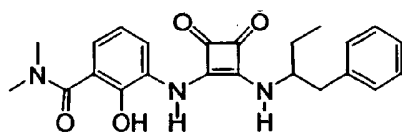
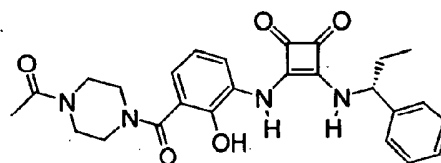
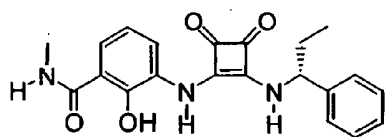
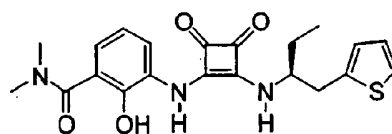
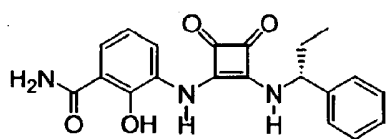
São também revelados os compostos seguintes:

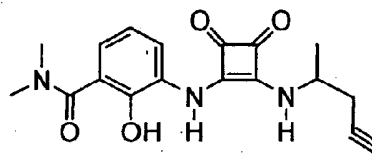
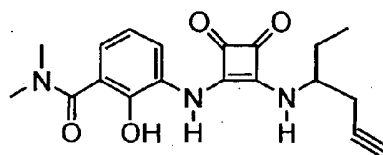
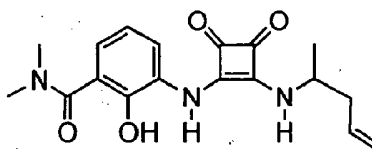
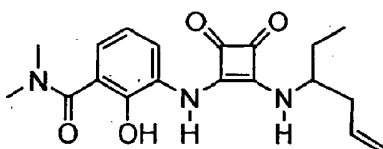
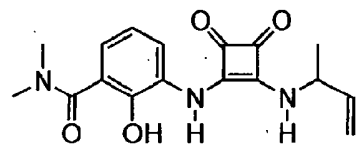
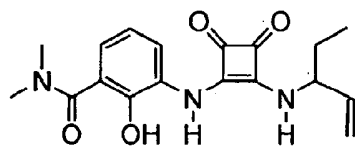
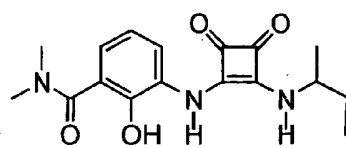
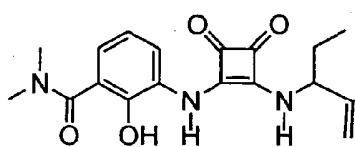
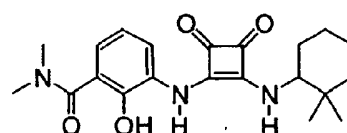
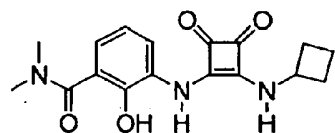
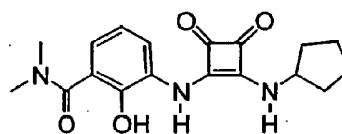
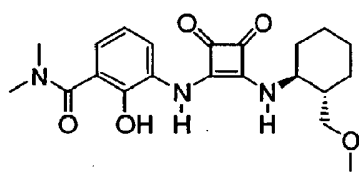




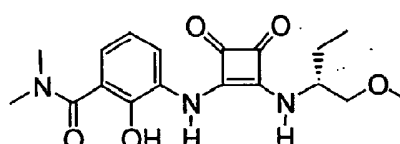
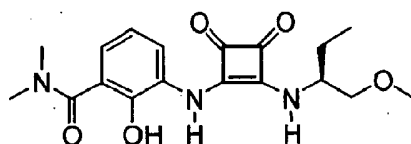
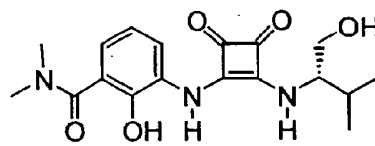
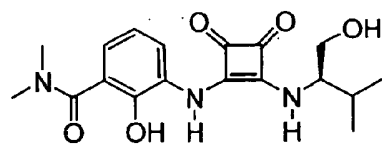
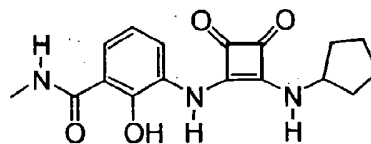
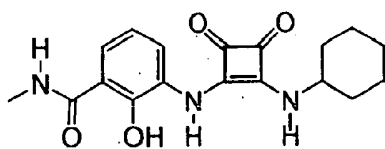
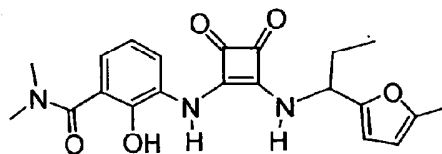
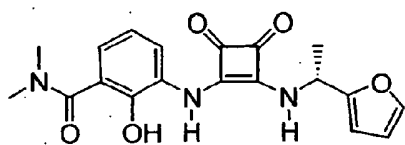
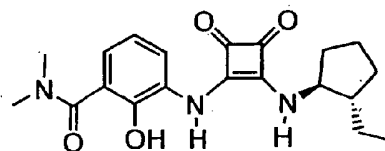
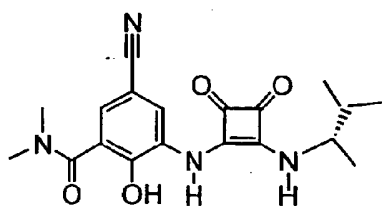
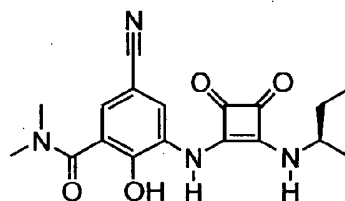
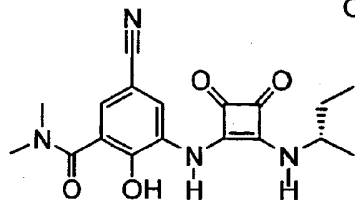
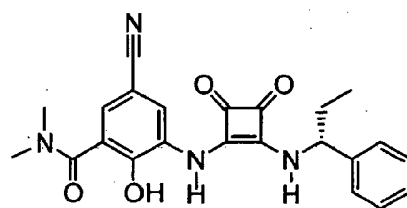
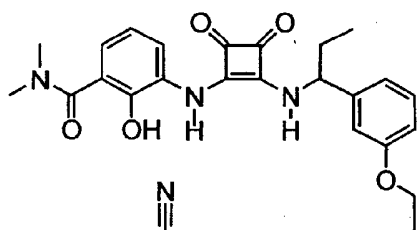


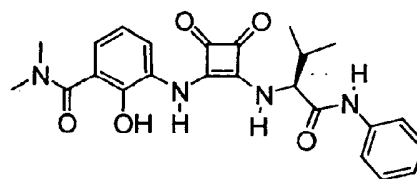
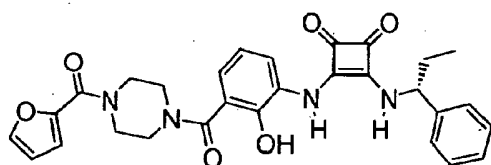
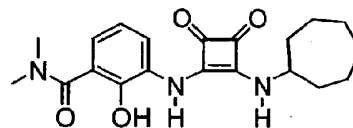
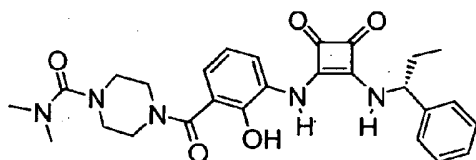
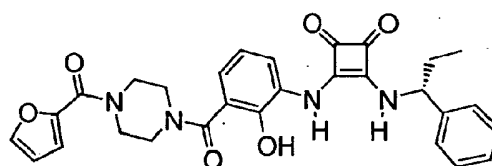
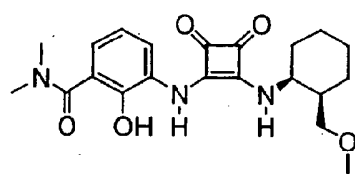
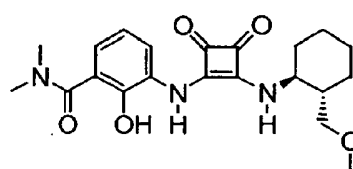
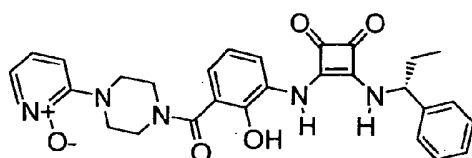
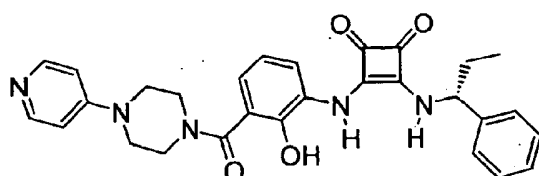
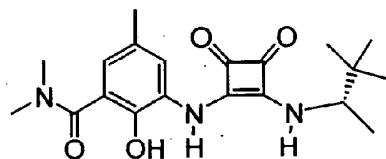
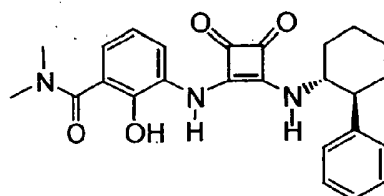
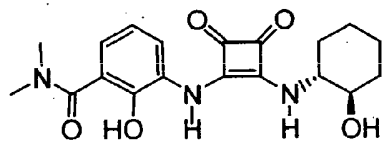
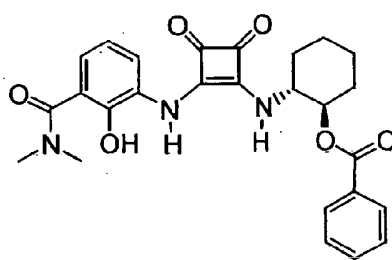
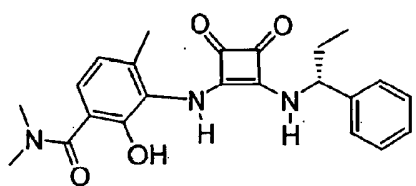


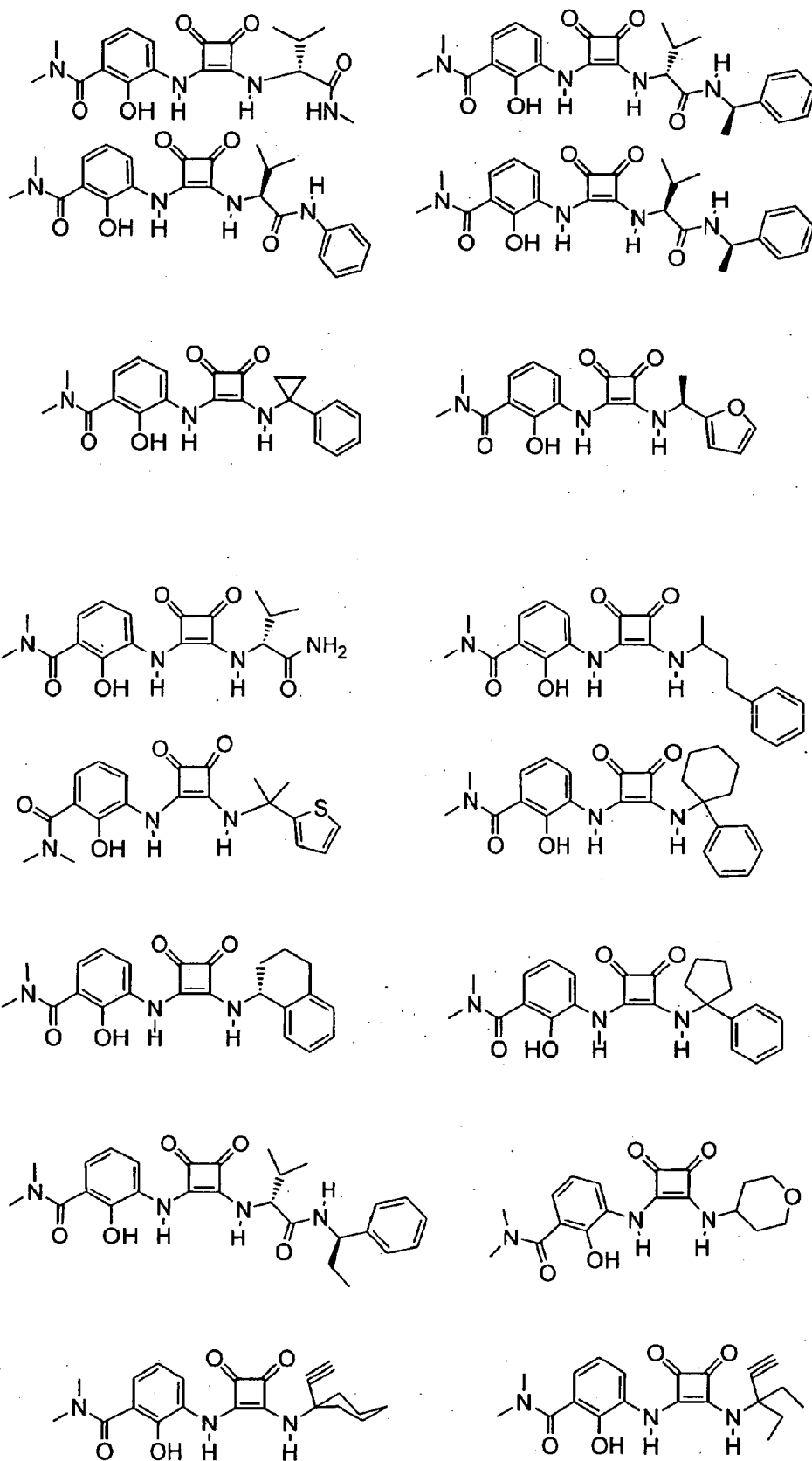


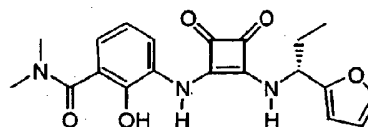
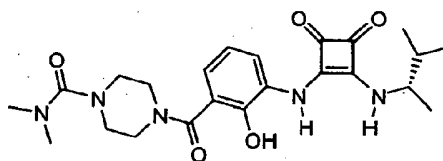
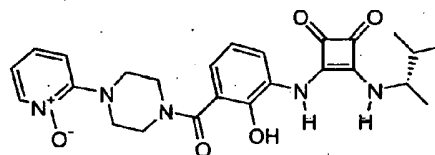
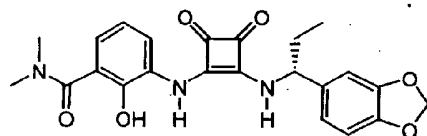
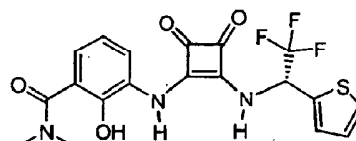
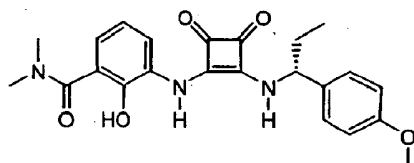
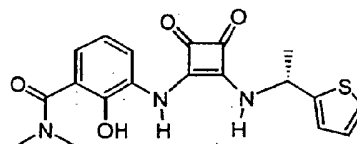
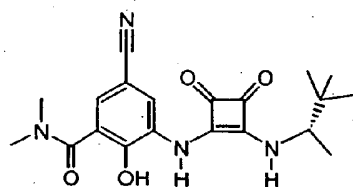
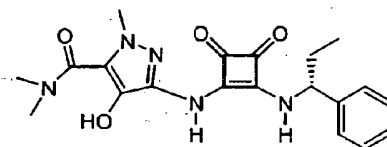
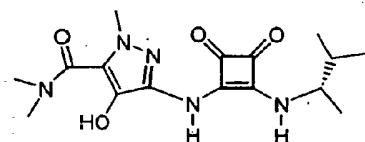
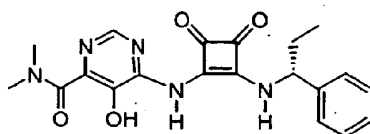
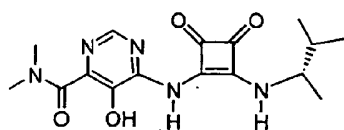
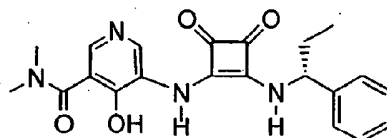
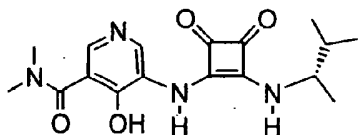
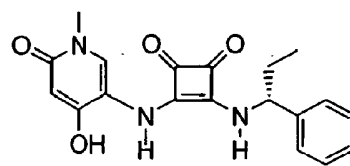
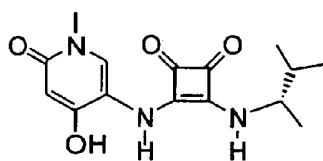


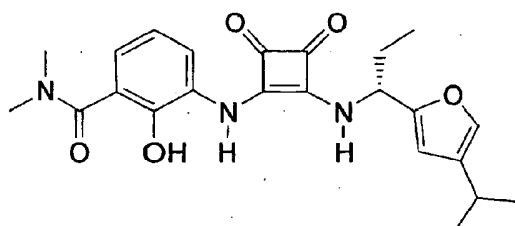
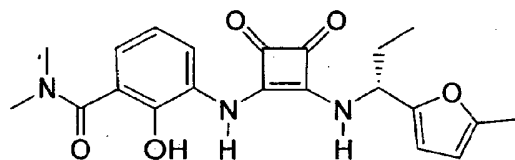
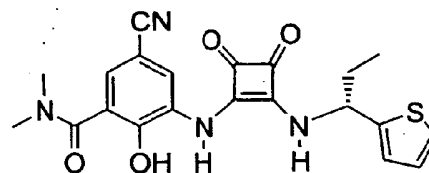
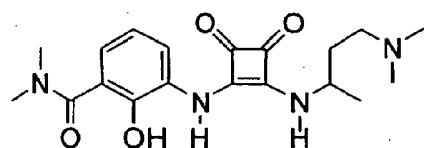
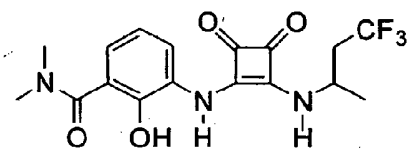
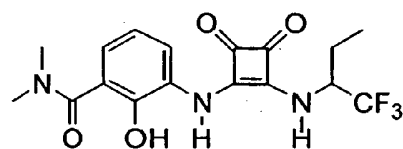
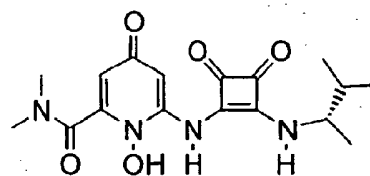
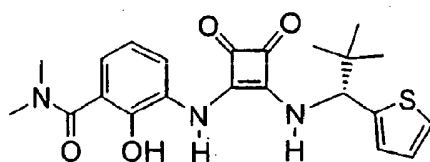
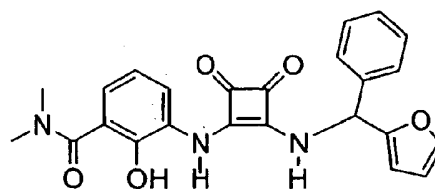
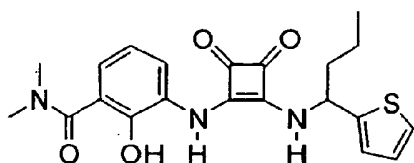
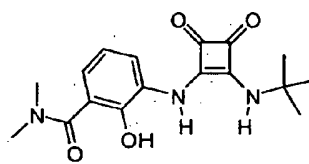
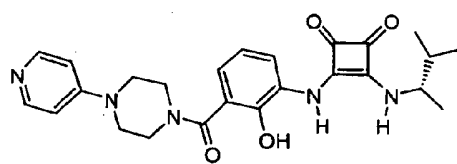


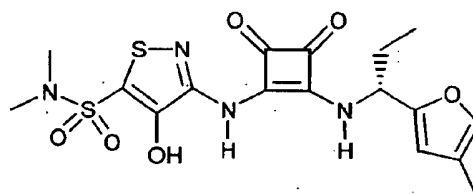
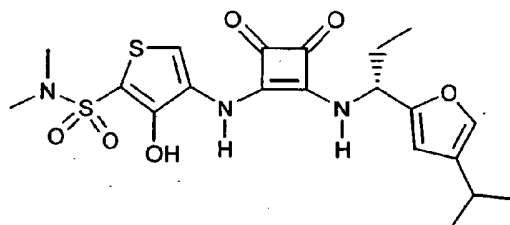
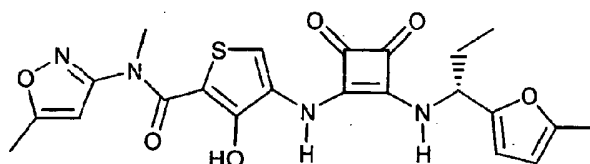
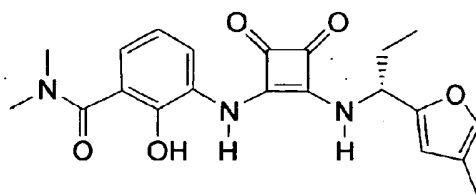












Certos compostos do invento podem existir em diferentes formas estereoisoméricas (e.g., enantiómeros, diastereoisómeros e atropisómeros). O invento contempla todos estes estereoisómeros tanto em forma pura como em mistura, incluindo misturas racémicas. Os isómeros podem ser preparados utilizando métodos convencionais.

Certos compostos serão ácidos por natureza, e.g. aqueles compostos que possuem um grupo carboxilo ou hidroxilo fenólico. Estes compostos podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis. Exemplos destes sais podem incluir sais de sódio, potássio, cálcio, alumínio, ouro e prata. São também contemplados sais formados com aminas farmaceuticamente aceitáveis tais como amónia, alquilaminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina e outras.

Certos compostos básicos formam também sais farmaceuticamente aceitáveis, e.g., sais de adição de ácido. Por exemplo, os átomos de azoto de pirido podem formar sais com ácido forte, enquanto compostos possuindo substituintes básicos tais como grupos amino formam também sais com ácidos mais fracos. Exemplos de ácidos adequados para formação de sal são ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanossulfónico e outros ácidos minerais e carboxílicos bem conhecidos dos peritos na especialidade. Os sais são preparados por contacto da forma de base livre com uma quantidade suficiente do ácido desejado para produzir um sal do modo convencional. As formas de base livre podem ser regeneradas por tratamento do sal com uma solução de base aquosa diluída adequada tal como NaOH, carbonato de potássio, amónia e bicarbonato de sódio aquosos diluídos. As formas de base livre diferem um pouco das suas formas de sal respectivas em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas os sais de ácido e base são em tudo o resto equivalentes às suas formas de base livre respectivas para efeitos do invento.

Pretende-se que todos estes sais de ácido e base sejam sais farmaceuticamente aceitáveis dentro do âmbito do invento e todos os sais de ácido e base são considerados equivalentes às formas livres dos compostos correspondentes para efeitos do invento.

Compostos de fórmula I ou IA podem existir em formas não solvatadas e solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas, com solventes farmaceuticamente aceitáveis tais como água, etanol e outros, são equivalentes às formas não solvatadas para os efeitos deste invento.

Numa concretização preferida, um composto de fórmula (I) ou IA é combinado com um dos agentes antineoplásicos seguintes: gemcitabina, paclitaxel (Taxol®), 5-fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida (Cytosan®), temozolomida ou vincristina.

Noutra concretização preferida, o presente invento proporciona a utilização de um composto de acordo com o

invento para o fabrico de um medicamento para tratamento do cancro, compreendendo administrar, concorrentemente ou sequencialmente, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com o invento e um agente afectando os microtúbulos e.g., paclitaxel.

Para preparação de composições farmacêuticas a partir dos compostos descritos por este invento, transportadores farmaceuticamente aceitáveis, inertes, podem ser quer sólidos quer líquidos. Preparações na forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersivos, cápsulas, hóstias e supositórios. Os pós e comprimidos podem ser constituídos de cerca de 5 a cerca de 95 por cento de ingrediente activo. Transportadores sólidos adequados são conhecidos na especialidade, e.g., carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar ou lactose. Comprimidos, pós, hóstias e cápsulas podem ser utilizadas como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral. Exemplos de transportadores farmaceuticamente aceitáveis e métodos de fabrico para várias composições podem ser encontrados em A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.<sup>a</sup> Edição, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvânia.

Preparações na forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Como um exemplo podem-se mencionar soluções em água ou água-propilenoglicol para injeção parentérica ou adição de edulcorantes e opacificantes para soluções, suspensões e emulsões orais. Preparações na forma líquida podem também incluir soluções para administração intranasal.

Preparações de aerossol adequadas para inalação podem incluir soluções e sólidos em forma de pó, que podem estar em combinação com um transportador farmaceuticamente aceitável, tal como um gás comprimido inerte, e.g. azoto.

São também incluídas preparações na forma sólida destinadas a serem convertidas, imediatamente antes do uso, em preparações de forma líquida para administração quer oral quer parentérica. Estas formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

Os compostos do invento podem também se entregues transdermicamente. A composição transdérmica pode tomar a



forma de cremes, loções, aerossóis e/ou emulsões e podem ser incluídas num penso transdérmico do tipo matriz ou reservatório como é convencional na especialidade para este fim.

Preferivelmente, o composto é administrado oralmente.

Preferivelmente, a preparação farmacêutica está numa forma de unidade de dosagem, forma na qual a preparação está subdividida em doses unitárias adequadamente dimensionadas contendo quantidades apropriadas do componente activo, e.g., uma quantidade eficaz para conseguir o fim desejado.

A quantidade de composto activo numa dose unitária de preparação pode ser variada ou ajustada de cerca de 0,01 mg a cerca de 1000 mg, preferivelmente de cerca de 0,01 mg a cerca de 750 mg, mais preferivelmente de cerca de 0,01 mg a cerca de 500 mg, e muito preferivelmente de cerca de 0,01 mg a cerca de 250 mg, de acordo com a aplicação particular.

Pode-se fazer variar a dosagem real utilizada dependendo dos requisitos do paciente e da gravidade da condição que está a ser tratada. A determinação do regime de dosagem apropriado para uma situação particular está dentro das competências da especialidade. Para conveniência, a dosagem total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia como requerido.

A quantidade e frequência de administração dos compostos do invento e/ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis serão reguladas de acordo com o juízo do médico assistente considerando factores tais como idade, condição e tamanho do paciente bem como a gravidade dos sintomas que estão a ser tratados. Um regime de dosagem diária recomendada típica para administração oral pode variar de cerca de 0,04 mg/dia a cerca de 4000 mg/dia, em duas a quatro doses divididas.

Outro aspecto do invento é a utilização de um composto de acordo com o invento para o fabrico de um medicamento para tratamento do cancro, compreendendo administrar a um paciente que o necessite, concorrentemente ou sequencialmente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) um composto de acordo com o invento e (b) um agente

antineoplásico, um agente afectando os microtúbulos ou um agente antiangiogénese.

Classes de compostos que podem ser utilizados como o agente quimioterapêutico (agente antineoplásico) incluem: agentes alquilantes, antimetabolitos, produtos naturais e seus derivados, hormonas e esteróides (incluindo análogos sintéticos) e sintéticos. São a seguir apresentados exemplos de compostos dentro destas classes.

Agentes alquilantes (incluindo mostardas de azoto, derivados de etilenoimina, alquilsulfonatos, nitrosoureas e triazenos): mostarda de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (Cytosan<sup>®</sup>), ifosfamida, melfalano, clorambucilo, pipobromano, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, bussulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina e temozolomida.

Antimetabolitos (incluindo antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inibidores de adenosina-desaminase): metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina e gemcitabina.

Produtos naturais e seus derivados (incluindo alcalóides vinca, antibióticos antitumor, enzimas, linfoquinas e epipodofilotoxinas): vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, paclitaxel (paclitaxel está disponível comercialmente como Taxol<sup>®</sup> e é descrito a seguir em mais detalhe na subsecção intitulada "Agentes afectando os microtúbulos"), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginase, interferões (especialmente IFN- $\alpha$ ), etopósido, e tenipósido.

Hormonas e esteróides (incluindo análogos sintéticos): 17 $\alpha$ -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, tamoxifeno, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, Zoladex.

Sintéticos (incluindo complexos inorgânicos tais como complexos de coordenação de platina): cisplatina, carboplatina, hidroxiureia, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisole e hexametilmelamina.

Métodos para a administração segura e eficaz da maioria destes agentes quimioterapêuticos são conhecidos dos peritos na especialidade. Para além disso, a sua administração é descrita na literatura padrão. Por exemplo, a administração de muitos dos agentes quimioterapêuticos é descrita no "Physicians' Desk Reference" (PDR), e.g., edição de 2002 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, E.U.A.); cuja revelação é aqui incorporada por referência.

Como aqui utilizado, um agente afectando os microtúbulos é um composto que interfere com a mitose celular, i.e., possuindo um efeito antimitótico, afectando a formação e/ou a acção de microtúbulos. Estes agentes podem ser, por exemplo, agentes de estabilização de microtúbulos ou agentes que interrompem a formação de microtúbulos.

Agentes afectando os microtúbulos úteis no invento são bem conhecidos dos peritos na especialidade e incluem, mas não estão limitados a, alocolicina (NSC 406042), halicondrina B (NSC 609395), colquicina (NSC 757), derivados de colquicina (e.g., NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maitansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), derivados de Taxol® (e.g., derivados (e.g., NSC 608832), tiocolquicina (NSC 361792), tritil-cisteína (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristina (NSC 67574), epotilona A, epotilona, e discodermolide (ver Service, (1996) Science, 274:2009) estramustina, nocodazole, MAP4, e outros. Exemplos destes agentes são também descritos na literatura científica e de patentes, ver, e.g., Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064; Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564; Muhlradt (1997) Cancer Res. 57:3344-3346; Nicolaou (1997) Nature 387:268-272; Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985; Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812.

Agentes particularmente preferidos são compostos com actividade semelhante a paclitaxel. Estes incluem, mas não

estão limitados a, paclitaxel e derivados (compostos do tipo paclitaxel) e análogos de paclitaxel. Paclitaxel e seus derivados estão disponíveis comercialmente. Adicionalmente, métodos de produção de paclitaxel e derivados e análogos de paclitaxel são bem conhecidos dos peritos na especialidade (ver, e.g., Patentes dos E.U.A. 5569729, 5565478, 5530020, 5527924, 5508447, 5489589, 5488116, 5484809, 5478854, 5478736, 5475120, 5468769, 5461169, 5440057, 5422364, 5411984, 5405972 e 5296506).

Mais especificamente, o termo "paclitaxel" como aqui utilizado refere-se ao fármaco disponível comercialmente como Taxol<sup>®</sup> (número NSC: 125973). O Taxol<sup>®</sup> inibe a replicação de células eucariotas melhorando a polimerização de porções de tubulina em feixes de microtúbulos estabilizados que são incapazes de se reorganizarem nas estruturas apropriadas para mitose. Dos muitos fármacos quimioterapêuticos disponíveis, o paclitaxel tem gerado interesse por causa da sua eficácia em ensaios clínicos contra tumores resistentes a fármacos, incluindo tumores do ovário e da glândula mamária (Hawkins (1992) *Oncology*, 6: 17-23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 134-146, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.* 82: 1247-1259).

Agentes afectando microtúbulos adicionais podem ser avaliados utilizando um dos muitos ensaios conhecidos na especialidade, e.g., um ensaio semiautomatizado que mede a actividade de polimerização de tubulina de análogos de paclitaxel em combinação com um ensaio celular para medir o potencial destes compostos para bloquear células em mitose (ver Lopes (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41: 37-47).

Geralmente, a actividade de um composto de teste é determinada por contacto de uma célula com esse composto e determinação se o ciclo celular é ou não interrompido, em particular, através da inibição de um evento mitótico. Esta inibição pode ser mediada por disrupção da aparelhagem mitótica, e.g., disrupção da formação normal do fuso. Células nas quais a mitose é interrompida podem ser caracterizadas por morfologia alterada (e.g., compactação de microtúbulos, número de cromossomas aumentado, etc.).

Numa concretização preferida, compostos com possível actividade de polimerização de tubulina são rastreados in

*vitro*. Numa concretização preferida, os compostos são rastreados contra células WR21 cultivadas (derivadas da linha de ratinho 69-2 wap-ras) no que se refere a inibição de proliferação e/ou morfologia celular alterada, em particular compactação de microtúbulos. O rastreio *in vivo* de compostos com ensaio positivo pode depois ser realizado utilizando ratinhos nus portadores das células de tumor WR21. Protocolos detalhados para este método de rastreio são descritos por Porter (1995) Lab. Anim. Sci., 45(2):145-150.

Outros métodos de rastreio de compostos para a actividade desejada são bem conhecidos dos peritos na especialidade. Tipicamente estes ensaios envolvem ensaios para inibição de montagem e/ou desmontagem de microtúbulos. Ensaios para montagem de microtúbulos são descritos, por exemplo, por Gaskin et al. (1974) J. Molec. Biol., 89: 737-758. A Patente U.S. N.º 5569720 proporciona também ensaios *in vitro* e *in vivo* para compostos com actividade tipo paclitaxel.

Métodos para a administração segura e eficaz dos agentes afectando os microtúbulos acima mencionados são conhecidos dos peritos na especialidade. Adicionalmente, a sua administração é descrita na literatura padrão. Por exemplo, a administração de muitos dos agentes quimioterapêuticos é descrita no "Physicians' Desk Reference" (PDR), e.g., edição de 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, E.U.A.); cuja revelação é aqui incorporada por referência.

A quantidade e frequência de administração dos compostos de fórmula (I) ou IA e dos agentes quimioterapêuticos e/ou terapia de radiação serão reguladas de acordo com o juízo do clínico assistente (médico) considerando factores tais como idade, condição e tamanho do paciente bem como da gravidade da doença que está a ser tratada. Um regime de dosagem do composto de fórmula (I) ou IA pode ser administração oral de 10 mg a 2000 mg/dia, preferivelmente 10 a 1000 mg/dia, mais preferivelmente 50 a 600 mg/dia, em duas a quatro (preferivelmente duas) doses divididas, para bloquear o crescimento do tumor. Pode-se também utilizar terapia intermitente (e.g., uma semana em cada três semanas ou três semanas em cada quatro semanas).

O agente quimioterapêutico e/ou terapia de radiação podem ser administrados de acordo com protocolos terapêuticos bem conhecidos na especialidade. Será evidente para os peritos na especialidade que se pode fazer variar a administração do agente quimioterapêutico e/ou a terapia de radiação dependendo da doença que está a ser tratada e dos efeitos conhecidos do agente quimioterapêutico e/ou da terapia de radiação nessa doença. Também, de acordo com o conhecimento do clínico competente, podem-se fazer variar os protocolos terapêuticos (e.g., quantidades de dosagem e períodos de administração) considerando os efeitos observados dos agentes terapêuticos administrados (i.e., agente antineoplásico ou radiação) no paciente, e considerando as respostas observadas da doença aos agentes terapêuticos administrados.

Um composto de fórmula (I) ou IA é administrado concorrentemente ou sequencialmente com um agente quimioterapêutico e/ou radiação. Assim, não é necessário, por exemplo, que o agente quimioterapêutico e o composto de fórmula (I) ou IA, ou que a radiação e o composto de fórmula (I) ou IA, devam ser administrados simultaneamente ou essencialmente simultaneamente. A vantagem de uma administração simultânea ou essencialmente simultânea está bem no âmbito da decisão do clínico competente.

Também, em geral, o composto de fórmula (I) ou IA e o agente quimioterapêutico não têm de ser administrados na mesma composição farmacêutica, e, por causa de diferentes características físicas e químicas, podem ter de ser administrados por vias diferentes. Por exemplo, o composto de fórmula (I) ou IA pode ser administrado oralmente para gerar e manter bons níveis dos mesmos no sangue, enquanto o agente quimioterapêutico pode ser administrado intravenosamente. A determinação do modo de administração e a conveniência de administração, onde possível, na mesma composição farmacêutica, estão bem dentro do conhecimento do clínico competente. A administração inicial pode ser efectuada de acordo com protocolos estabelecidos conhecidos na especialidade, e depois, com base nos efeitos observados, a dosagem, modos de administração e períodos de administração podem ser modificados pelo clínico competente.

A escolha particular de um composto de fórmula (I) ou IA, e de agente quimioterapêutico e/ou radiação, dependerão

do diagnóstico dos médicos assistentes e da sua avaliação da condição do paciente e do protocolo de tratamento apropriado.

O composto de fórmula (I) ou IA, e agente quimioterapêutico e/ou radiação podem ser administrados concorrentemente (*e.g.*, simultaneamente, essencialmente simultaneamente ou no mesmo protocolo de tratamento) ou sequencialmente, dependendo da natureza da doença proliferativo, da condição do paciente e da escolha actual de agente quimioterapêutico e/ou radiação a serem administrados em conjunto (*i.e.*, num único protocolo de tratamento) com o composto de fórmula (I) ou IA.

Se o composto de fórmula (I) ou IA, e o agente quimioterapêutico e/ou radiação, não são administrados simultaneamente ou essencialmente simultaneamente, então a ordem inicial de administração do composto de fórmula (I) e IA, e o agente quimioterapêutico e/ou radiação, podem não ser importantes. Assim, podem-se administrar primeiro o composto de fórmula (I) ou IA, seguindo-se a administração do agente quimioterapêutico e/ou radiação; ou podem-se administrar primeiro o agente quimioterapêutico e/ou radiação, seguindo-se a administração do composto de fórmula (I) ou IA. Esta administração alternada pode ser repetida durante um único protocolo de tratamento. A determinação da ordem de administração e do número de repetições de administração de cada agente terapêutico durante um protocolo de tratamento estão bem dentro do conhecimento do médico competente após avaliação da doença que está a ser tratada e da condição do paciente.

Por exemplo, podem-se administrar primeiro o agente quimioterapêutico e/ou radiação, especialmente se este for um agente citotóxico, e depois continua-se o tratamento com a administração do composto de fórmula (I) ou IA seguindo-se, onde considerado vantajoso, a administração do agente quimioterapêutico e/ou radiação, e assim sucessivamente até o protocolo de tratamento estar completo.

Assim, de acordo com a experiência e o conhecimento, o médico praticante pode modificar cada protocolo para a administração de um componente (agente terapêutico, *i.e.*, o composto de fórmula (I) ou IA, agente quimioterapêutico ou

radiação) do tratamento de acordo com as necessidades do paciente individual, à medida que o tratamento prossegue.

O médico assistente, ao avaliar se o tratamento é ou não eficaz na dosagem administrada, considerará o bem-estar geral do paciente bem como sinais mais evidentes tais como alívio de sintomas relacionados com a doença, inibição de crescimento do tumor, retracção real do tumor ou inibição de metástase. O tamanho do tumor pode ser medido por métodos padrão tais como estudos radiológicos, e.g., TAC ou IRM, e podem-se utilizar medições sucessivas para avaliar se o crescimento do tumor foi ou não retardado ou mesmo revertido. O alívio de sintomas relacionados com a doença, tais como dor, e a melhoria na condição global podem também ser utilizados para ajudar a avaliar a eficácia do tratamento.

#### EXEMPLOS BIOLÓGICOS

Os compostos do presente invento são úteis no tratamento de condições e doenças mediadas por quimoquina CXC. Esta utilidade é manifestada pela sua capacidade em inibir quimoquina IL-8 e GRO- $\alpha$  como demonstrado pelos ensaios *in vitro* seguintes.

Ensaio de ligação de receptor:

##### Ensaio SPA de CXCR1

Para cada poço de uma placa de 96 poços, preparou-se uma mistura reaccional de 10  $\mu$ g de membranas sobre-exprimindo hCXCR1-CHO (Biosignal) e 200  $\mu$ g/poço de pérolas WGA-SPA (Amersham) em 100  $\mu$ l em tampão de ensaio de CXCR1 (HEPES 25 mM, pH 7,8, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaCl 125 mM, 0,1% de BSA) (Sigma). Preparou-se uma reserva 0,4 nM de ligando [<sup>125</sup>I]-IL-8 (NEN) no tampão de ensaio de CXCR1. Prepararam-se soluções de reserva 20X de compostos de teste em DMSO (Sigma). Preparou-se uma solução de reserva 6X de IL-8 (R&D) em tampão de ensaio de CXCR2. Adicionaram-se as soluções anteriores a uma placa de ensaio de 96 poços (Perkin-Elmer) como se segue: 10  $\mu$ l de composto de teste ou DMSO, 40  $\mu$ l de tampão de ensaio de CXCR1 ou reserva de IL-8, 100  $\mu$ l de mistura reaccional, 50  $\mu$ l de reserva de ligando ([Ligando] final = 0,1 nM). Agitaram-se as placas de ensaio



durante 5 minutos num agitador de placas, e depois incubaram-se durante 8 horas antes de se determinarem os cpm/poço num contador Microbeta Trilux (Perkin-Elmer). Determinou-se a % de inibição da ligação total menos a ligação não específica (IL-8 250 nM) para calcular os valores de  $IC_{50}$ . Os compostos deste invento tinham uma  $IC_{50}$  de  $<20 \mu M$ . Os compostos mais preferidos tinham uma  $K_i$  na gama de 3 nM a 1120 nM.

#### Ensaio SPA de CXCR2

Para cada poço de uma placa de 96 poços, preparou-se uma mistura reaccional de 4  $\mu g$  de membranas sobre-exprimindo hCXCR2-CHO (Biosignal) e 200  $\mu g$ /poço de pérolas WGA-SPA (Amersham) em 100  $\mu l$  em tampão de ensaio de CXCR2 (HEPES 25 mM, pH 7,4,  $CaCl_2$  2 mM,  $MgCl_2$  1 mM). Preparou-se uma reserva 0,4 nM de ligando [ $^{125}I$ ]-IL-8 (NEN) no tampão de ensaio de CXCR2. Prepararam-se soluções de reserva 20X de compostos de teste em DMSO (Sigma). Preparou-se uma solução de reserva 6X de GRO- $\alpha$  (R&D) em tampão de ensaio de CXCR2. Adicionaram-se as soluções anteriores a uma placa de ensaio de 96 poços (Perkin-Elmer ou Corning) como se segue: 10  $\mu l$  de composto de teste ou DMSO, 40  $\mu l$  de tampão de ensaio de CXCR2 ou reserva de GRO- $\alpha$ , 100  $\mu l$  de mistura reaccional, 50  $\mu l$  de reserva de ligando ([Ligando] final = 0,1 nM). Quando se prepararam soluções de reserva 40X de compostos de teste em DMSO, utilizou-se então o protocolo anterior excepto que se utilizaram em alternativa 5  $\mu l$  de composto de teste ou DMSO e 45  $\mu l$  de tampão de ensaio de CXCR2. Agitaram-se as placas de ensaio durante 5 minutos num agitador de placas, e depois incubaram-se durante 2-8 horas antes de se determinarem os cpm/poço num contador Microbeta Trilux (Perkin-Elmer). Determinou-se a % de inibição da ligação total menos a ligação não específica (GRO- $\alpha$  250 nM ou antagonista 50  $\mu M$ ) e calcularam-se os valores de  $IC_{50}$ . Compostos deste invento tinham uma  $IC_{50}$  de  $<5 \mu M$ . Os compostos mais preferidos tinham uma  $K_i$  na gama de 0,8 nM a 40 nM.

#### Ensaio de fluorescência de cálcio (FLIPR)

Plaquarem-se células HEK 293 transfectadas de modo estável com hCXCR2 e  $G\alpha^{t/q}$  a 10000 células por poço numa placa de poli-D-lisina Black/Clear (Becton Dickinson) e incubaram-se durante 48 horas com 5% de  $CO_2$ , 37°C. Incubaram-

se depois as culturas com fluo-4 4 mM, AM (Molecular Probes) em tampão de carregamento de corante (FBS a 1%, HBSS w. Ca & Mg, HEPES 20 mM (Cellgro), probenicida 2,5 mM (Sigma)) durante 1 hora. Lavaram-se as culturas com tampão de lavagem (HBSS w. Ca & Mg, HEPES 20 mM, probenicida (2,5 mM)) três vezes, e depois adicionaram-se 100 µl/poço de tampão de lavagem.

Durante a incubação, prepararam-se os compostos como reservas 4X em DMSO a 0,4% (Sigma) e tampão de lavagem e adicionaram-se aos seus poços respectivos na primeira placa de adição. Prepararam-se concentrações 4X de IL-8 ou GRO- $\alpha$  (R&D Systems) em tampão de lavagem + BSA a 0,1% e adicionaram-se aos seus poços respectivos numa segunda placa de adição.

Colocaram-se depois a placa de cultura e ambas as placas de adição no sistema de imagética FLIPR para determinar a alteração em fluorescência de cálcio após adição de composto e depois ligando. Resumidamente, adicionaram-se 50 µl de soluções de composto ou solução de DMSO aos poços respectivos e mediu-se a alteração em fluorescência de cálcio pelo FLIPR durante 1 minuto. Após uma incubação de 3 minutos dentro do instrumento, adicionaram-se depois 50 µl de ligando e mediu-se a alteração em fluorescência de cálcio pelo instrumento FLIPR durante 1 minuto. Determinou-se a área sob cada curva de estimulação e utilizaram-se os valores para determinar a % de estimulação pelo composto (agonista) e a % de inibição da resposta de cálcio total a ligando (IL-8 ou GRO- $\alpha$  0,3 nM) para determinar os valores de IC<sub>50</sub> dos compostos de teste.

#### Ensaaios de quimiotaxia para 293-CXCR2

É estabelecido um ensaio de quimiotaxia utilizando inserções Fluorblok (Falcon) para células 293-CXCR2 (células HEK-293 sobre-exprimindo CXCR2 humano). O protocolo padrão utilizado presentemente é como se segue:

1. Revestem-se as inserções com colagénio IV (2 µg/ml) durante 2 h a 37°C.
2. Remove-se o colagénio e deixam-se as inserções secar ao ar de um dia para o outro.

3. Marcam-se as células com calceína AM 10  $\mu$ M (Molecular Probes) durante 2 h. A marcação é efectuada em meio completo com FBS a 2%.
4. Efectuam-se diluições de composto em meio mínimo (BSA a 0,1%) e colocam-se no interior da inserção que é posicionada dentro do poço de uma placa de 24 poços. Dentro do poço está IL-8 numa concentração de 0,25 nM em meio mínimo. Lavam-se as células e ressuspendem-se em meio mínimo e colocam-se dentro da inserção numa concentração de 50000 células por inserção.
5. Incuba-se a placa durante 2 horas e removem-se as inserções e colocam-se numa nova placa de 24 poços. A fluorescência é detectada para excitação = 485 nm e emissão = 530 nm.

#### Ensaio de citotoxicidade

É conduzido um ensaio de citotoxicidade para compostos CXCR2 em células 293-CXCR2. Testam-se concentrações de compostos em relação à toxicidade a concentrações elevadas para determinar se estes podem ser utilizados para avaliação adicional em ensaios de ligação e baseados em células. O protocolo é como se segue:

1. Plaqueiam-se células 293-CXCR2 de um dia para o outro numa concentração de 5000 células por poço em meio completo.
2. Preparam-se diluições de composto em meio mínimo a w/BSA a 0,1%. Retira-se o meio completo e adicionam-se as diluições de composto. Incubam-se as placas durante 4, 24 e 48 h. Marcam-se as células com calceína AM 10  $\mu$ M durante 15 minutos para determinar a viabilidade celular. O método de detecção é o mesmo que anteriormente.

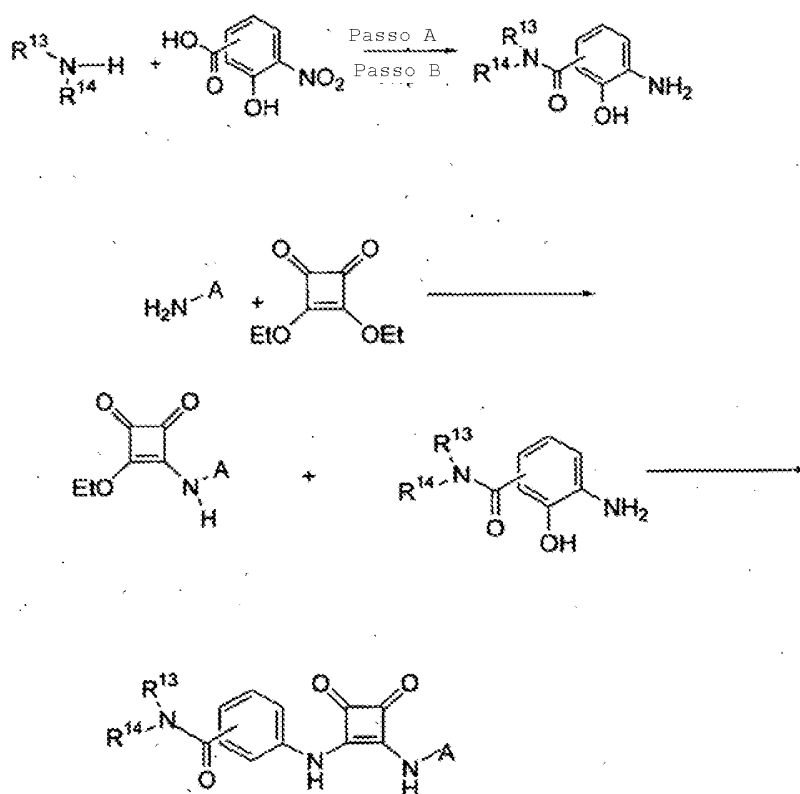
#### Ensaio de ágar mole

Colocam-se 10000 células SKMEL-5/poço numa mistura de ágar a 1,2% e meio completo com várias diluições de composto. A concentração final de ágar é 0,6%. Após 21 dias, as colónias de células viáveis são coradas com uma solução de MTT (1 mg/ml em PBS). Analisam-se depois as placas para determinar o número e a dimensão das colónias. Determina-se a IC<sub>50</sub> comparando a área total vs. concentração de composto.

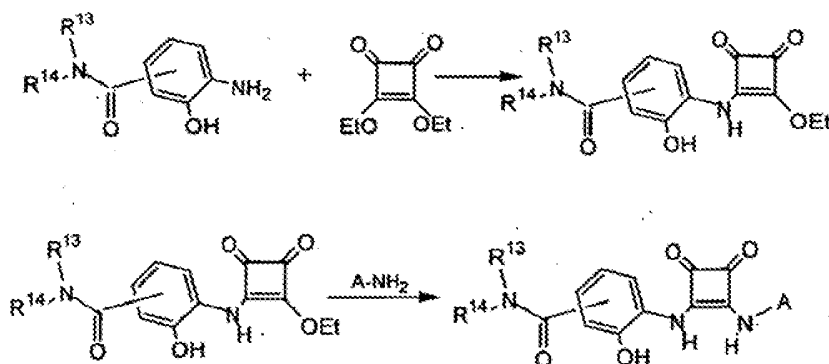
Os compostos de fórmula (I) ou IA podem ser produzidos por processos conhecidos dos peritos na especialidade nos esquemas e nas preparações e exemplos a seguir.

Um procedimento geral para a preparação de compostos de fórmula I ou IA e como se segue:

### Esquema 1



### Esquema 2



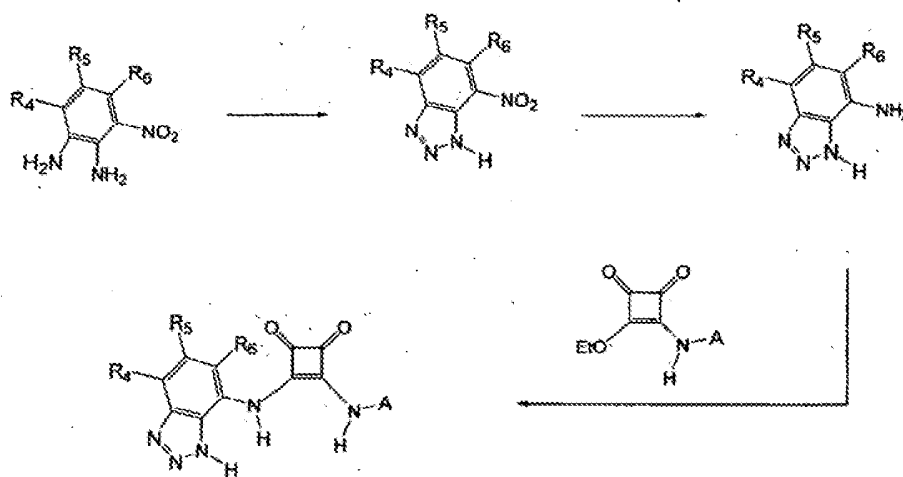
## Esquema 1

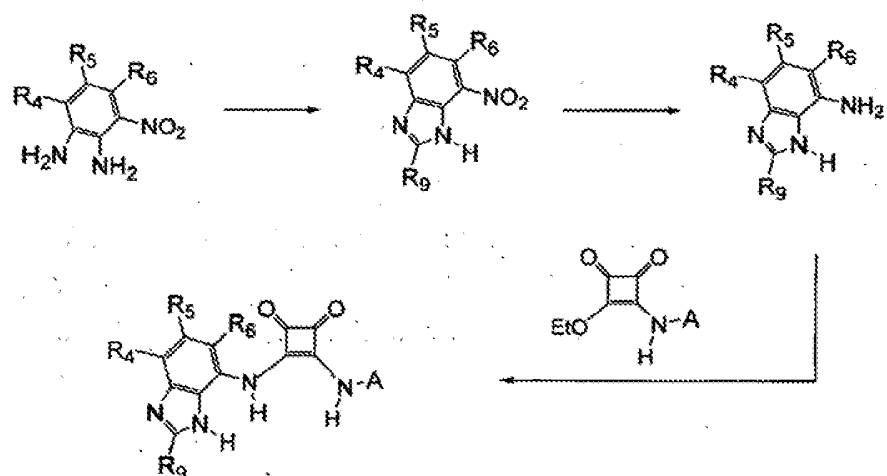
Uma amina é condensada (Passo A) com um ácido nitrossalicílico sob condições de acoplamento padrão e a nitrobenzamida resultante é reduzida (Passo B) sob atmosfera de hidrogénio na presença de um catalisador adequado. O parceiro restante requerido para a síntese do alvo final é preparado por condensação de uma arilamina com o dietilesquarato disponível comercialmente para dar o produto aminoetoxiesquarato. A condensação subsequente deste intermediário com a aminobenzamida preparada anteriormente proporciona o antagonista de quimoquina desejado (Esquema 1).

Esquema 2

Alternativamente, a aminobenzamida do Esquema 1 é primeiro condensada com dietilesquarato disponível comercialmente para dar um intermediário de monoetoxi alternativo. A condensação deste intermediário com uma amina dá o antagonista quimoquina desejado.

## Esquema 3

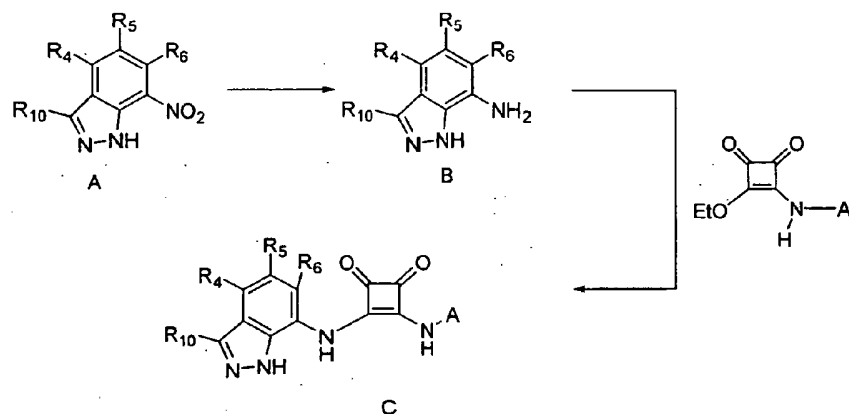
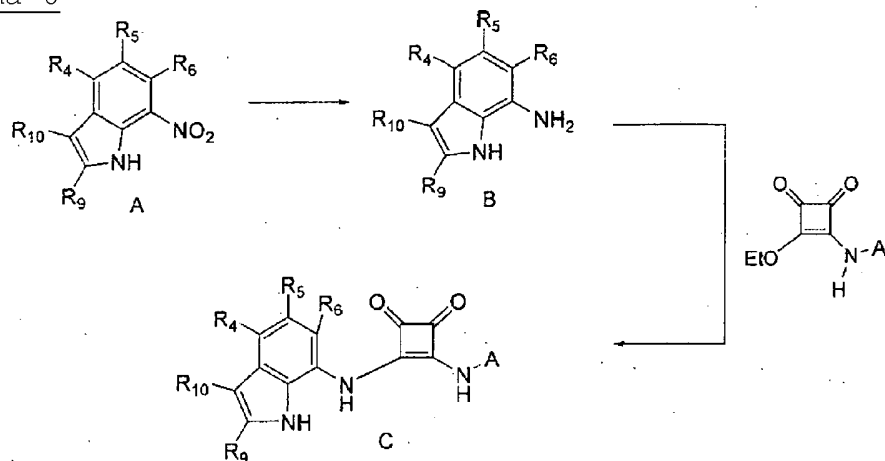


Esquema 4Esquema 3

Compostos de benzotriazole de fórmula (I) ou IA são preparados por agitação de nitrofenilenodiaminas com nitrito de sódio em ácido acético a 60°C para proporcionar o intermediário de nitrobenzotriazole (Esquema 3). A redução do grupo nitro na presença de catalisador de paládio e atmosfera de hidrogénio proporciona o composto de amina. A condensação subsequente deste intermediário com o aminoetoxiesquarato preparado anteriormente (Esquema 1) proporciona o antagonista de quimoquina desejado.

Esquema 4

A condensação de nitrofenilenodiaminas com anidridos ou ácidos activados ao refluxo (Esquema 4) proporciona intermediários de benzimidazole que após redução com hidrogénio gasoso e catalisador de paládio e condensação com o aminoetoxiesquarato preparado previamente (Esquema 1) proporciona antagonistas de benzimidazole-quimoquina.

Esquema 5Esquema 6Esquema 5

Estruturas de indazole de fórmula (I) ou IA podem ser preparadas de acordo com o Esquema 5 por redução de nitroindazole A (J. Am. Chem. Soc. 1943, 65, 1804-1805) para dar aminoindazole B e condensação subsequente com o aminoetoxiesquarato preparado anteriormente (Esquema 1).

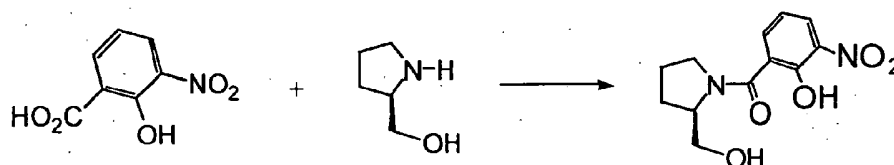
Esquema 6

Estruturas de indole de fórmula (I) ou IA podem ser preparadas de acordo com o Esquema 6 por redução de nitroindole A (J. Med. Chem. 1995, 38, 1942-1954) para dar o aminoindole B e condensação subsequente com o aminoetoxiesquarato preparado anteriormente (Esquema 1).

A preparação de compostos de fórmula (I) ou (IA) é exemplificada pelos Exemplos Preparativos seguintes. Os

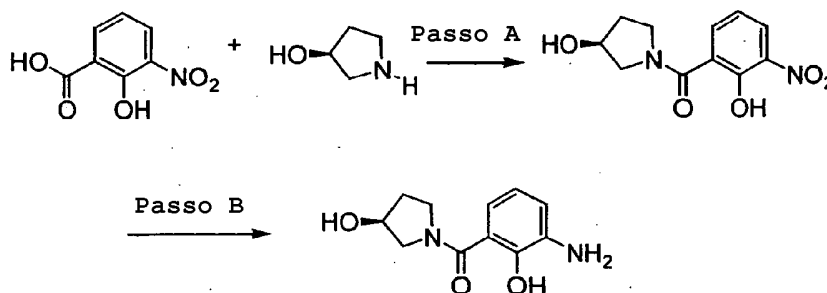
compostos de acordo com o invento são ilustrados pelos Exemplos seguintes 378.17, 378.18, 1125, 1130 e 1131. Os restantes Exemplos não ilustram os compostos de acordo com o invento.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 1



Combinaram-se ácido 3-nitrossalicílico (500 mg, 2,7 mmol), DCC (563 mg) e acetato de etilo (10 mL) e agitou-se durante 10 min. Adicionou-se (R)-(-)-2-pirrolidinametanol (0,27 mL) e agitou-se a suspensão resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Filtrou-se o sólido e lavou-se o filtrado com NaOH 1 N. Acidificou-se a fase aquosa e extraiu-se com EtOAc. Secou-se a fase orgânica resultante sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia em placa preparativa (sílica gel, 5% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  saturado com AcON) deu o produto (338 mg, 46%,  $\text{MH}^+ = 267$ ).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 2



##### Passo A

Combinaram-se ácido 3-nitrossalicílico (9,2 g), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio (PyBrOP, 23 g) e N,N-di-isopropiletilamina (DIEA, 26 mL) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (125 mL) e agitou-se a 25°C durante 30 min. Adicionou-se (R)-(+)-3-pirrolidinol (8,7 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) durante 25

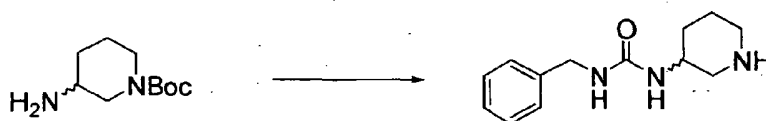


min e agitou-se a suspensão resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Extraíu-se a mistura com NaOH 1 M (aq) e rejeitou-se a fase orgânica. Acidificou-se a fase aquosa com HCl 1 M (aq), extraíu-se com EtOAc, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar o produto em bruto (7 g) que foi utilizado sem mais purificação.

### Passo B

Agitou-se o produto em bruto do Passo A anterior com 10% de Pd/C (0,7 g) em MeOH (100 mL) sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite, concentrou-se o filtrado *in vacuo*, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna (sílica gel, 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> saturado com NH<sub>4</sub>OH) para dar o produto (2,5 g, 41%, MH<sup>+</sup> = 223).

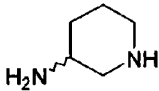
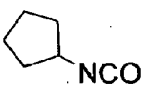
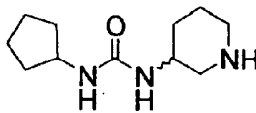
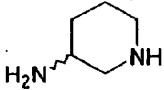
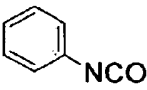
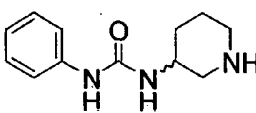
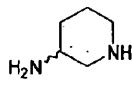
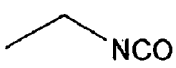
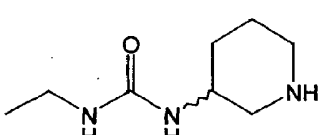
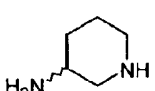
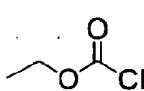
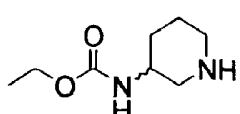
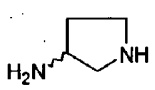
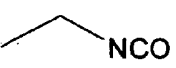
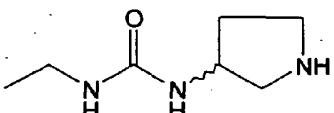
### EXEMPLO PREPARATIVO 2.1

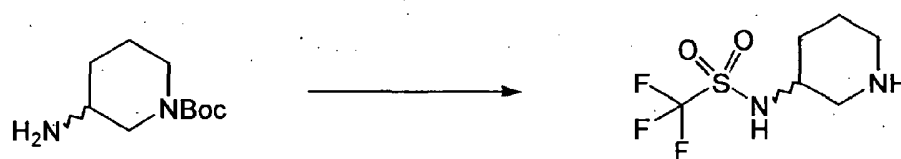


A N-BOC-3-(amino)piperidina (0,5 g) dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) adicionou-se isocianato de benzilo (3 mmol). Após agitação durante 2 h, adicionou-se resina de eliminação ("scavenger") de amina (1,9 mmol) e agitou-se a mistura de um dia para o outro, filtrou-se, lavou-se a resina por inversão de corrente com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e metanol, e concentraram-se os extractos orgânicos *in vacuo*. A agitação do material em bruto em HCl 4 N/dioxano (40 mL) durante 2,5 h antes de se concentrar *in vacuo* deu o composto do título (41%, MH<sup>+</sup> = 369).

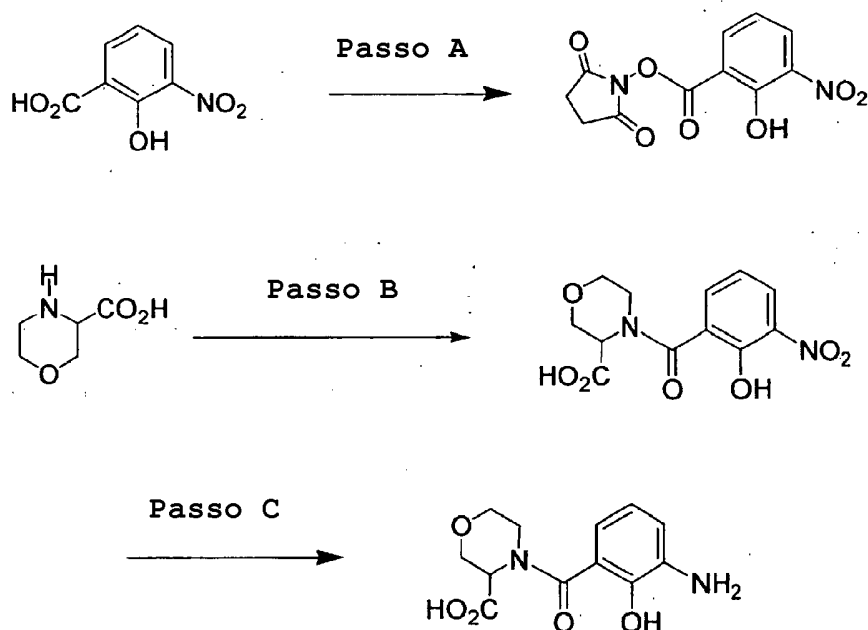
### EXEMPLO PREPARATIVO 2.2-2.6

Seguindo os procedimentos apresentados no Exemplo Preparativo 2.1 mas utilizando o isocianato (ou clorofornato) indicado na Tabela abaixo, obtiveram-se as aminas e utilizaram-se sem mais purificação.

Ex. Prep.	Amina	Isocianato	Amina
2.2			
2.3			
2.4			
2.5			
2.6			

EXEMPLO PREPARATIVO 2.7

A N-BOC-3-(amino)piperidina (5 mmol) dissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) adicionou-se anidrido trifluorometanossulfônico (5 mmol) e agitou-se a mistura de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura *in vacuo*, diluiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) e tratou-se com ácido trifluoroacético (10 mL). Após agitação durante 2 h, concentrou-se a mistura *in vacuo* para dar o composto do título (43%,  $\text{MH}^+ = 233,1$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.8Passo A

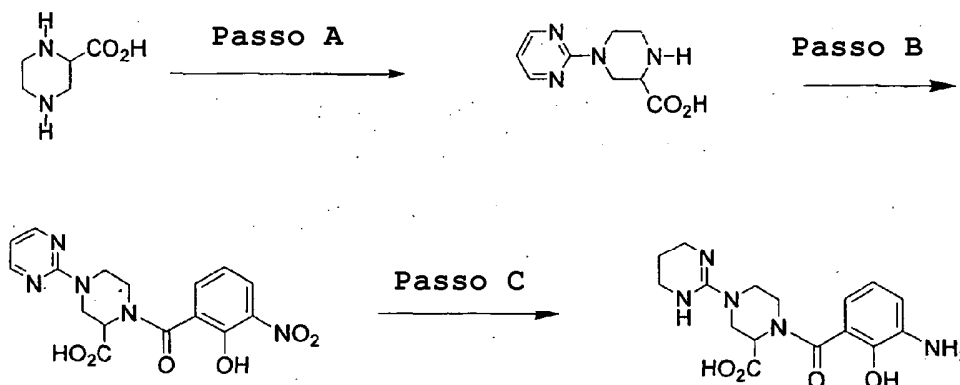
A uma solução de 2% de DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, adicionaram-se ácido 3-nitrossalicílico (5 mmol) e N-hidroxissuccinimida (5 mmol) seguidos de DCC (5 mmol). Após agitação durante 2 h, filtrou-se a mistura e concentrou-se *in vacuo* e utilizou-se o resíduo directamente no Passo B.

Passo B

Suspendeu-se o produto do Passo A anterior em DMF e adicionou-se a este cloridrato de ácido morfolino-2-carboxílico (5 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)/DMF (5 mL) e diisopropiletilamina (10 mmol). Agitou-se a mistura de um dia para o outro, filtrou-se, basificou-se com NaOH 1 N (50 mL), lavou-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, acidificou-se com HCl 5 N e extraiu-se com EtOAc. Secou-se a fase orgânica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o composto desejado que foi utilizado directamente no Passo C (MH<sup>+</sup> = 296).

Passo C

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2 Passo B, mas utilizando o produto do Passo B anterior, obteve-se o composto do título (23%, MH<sup>+</sup> = 267).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.9Passo A

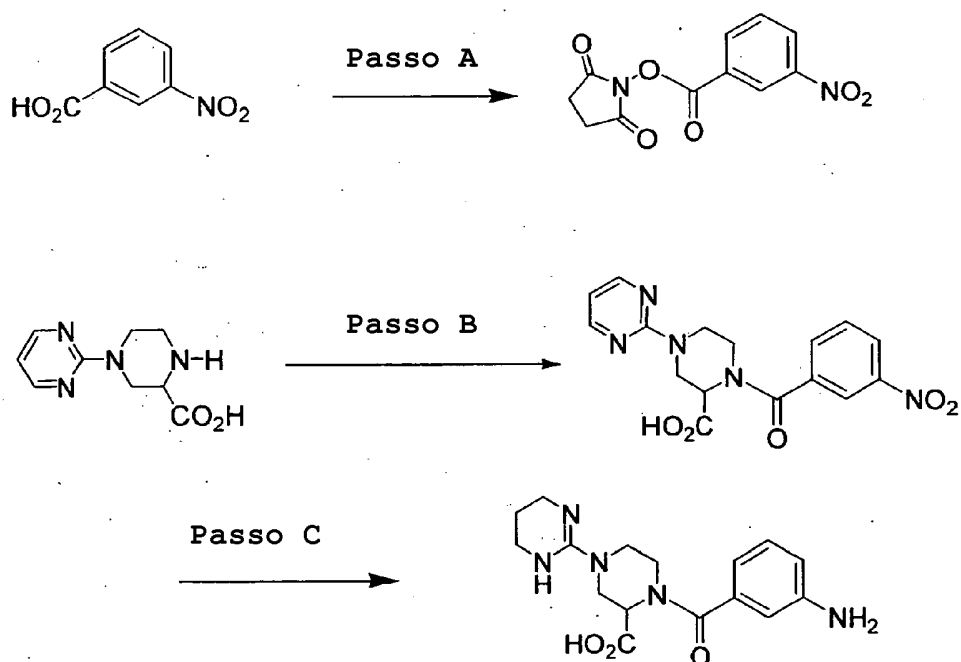
Agitaram-se ácido 2-piperazinacarboxílico e 2-cloro-1,3-pirimidina com trietilamina e MeOH. Após agitação de um dia para o outro ao refluxo, filtrou-se a mistura e concentrou-se *in vacuo* para dar o composto desejado que foi utilizado directamente no Passo B ( $MH^+ = 209$ ).

Passo B

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2.8, Passo B, excepto utilizando o produto do Exemplo Preparativo 2.9 Passo A anterior, obteve-se o composto desejado (41%,  $MH^+ = 374$ ).

Passo C

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2, Passo B, mas utilizando o produto do Passo B anterior, obteve-se o composto desejado (99%,  $MH^+ = 344$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.10Passo A

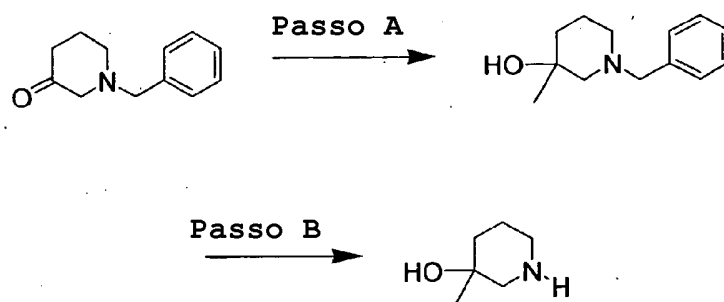
Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2.8, Passo A, excepto utilizando ácido 3-nitrobenzóico, obteve-se o composto desejado e utilizou-se directamente no Passo B.

Passo B

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2.8, Passo B, excepto utilizando os produtos do Exemplo Preparativo 2.9, Passo A, e Exemplo Preparativo 2.10, Passo A, obteve-se o composto desejado (86%).

Passo C

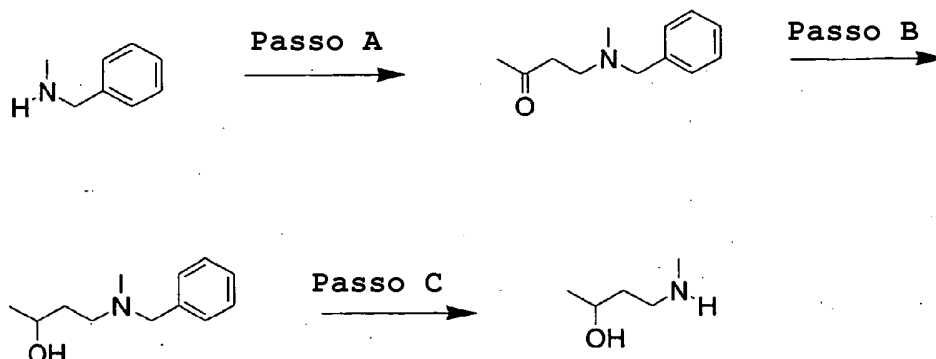
Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2, Passo B, mas utilizando o produto do Passo B anterior, obteve-se o composto desejado (67%, MH<sup>+</sup> = 331).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.11Passo A

Agitou-se N-benzilpiperidona (2 g, sal de HCl, hidrato) com THF (20 mL), concentrou-se até à secura, e colocou-se sob vácuo elevado. Diluiu-se o resíduo em THF (20 mL), e adicionou-se metil-lítio (2,5 eq de 1,6 N em Et<sub>2</sub>O) através de seringa. Após agitação durante 3 h, concentrou-se a mistura *in vacuo*, diluiu-se com água, extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração e concentração *in vacuo* deram o produto desejado (50%, MH<sup>+</sup> = 205).

Passo B

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2, Passo B, mas utilizando o produto do Passo A anterior, obteve-se o composto do título (95%, MH<sup>+</sup> = 116).

EXEMPLO PREPARATIVO 2.12

Passo A

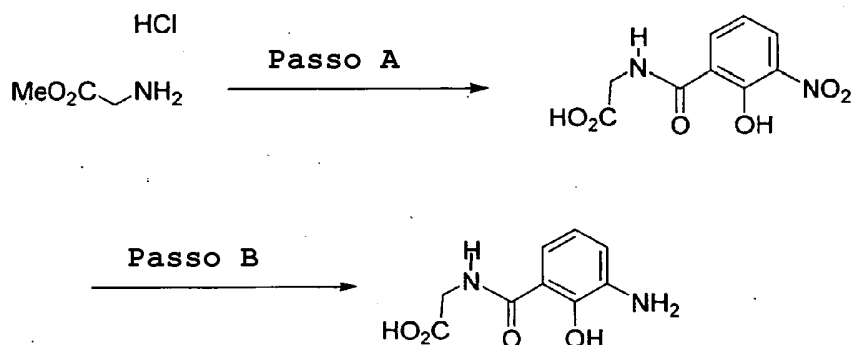
A N-benzil-N-metilamina (20 mmol) dissolvida em acetona (50 mL) adicionou-se HCl concentrado (20 mmol), paraformaldeído (30 mmol) e 2-propanol (2 mL). Após agitação ao refluxo de um dia para o outro, concentrou-se a mistura *in vacuo*, diluiu-se com água, basificou-se até pH 14 e extraiu-se com éter. Secou-se a fase orgânica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto desejado (98%) que foi utilizado directamente no Passo B.

Passo B

Dissolveu-se o produto do Passo A anterior (500 mg) em MeOH (20 mL) e a este adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (50 mg). Após agitação durante 10 min, concentrou-se a solução *in vacuo* para dar o composto desejado que foi utilizado directamente no Passo C sem purificação.

Passo C

Diluiu-se o produto do Passo B anterior com MeOH (20 mL) e a este adicionou-se AcOH (0,1 mL), uma quantidade catalítica de Pd/C (10%) e agitou-se a mistura sob atmosfera de H<sub>2</sub> (balão) de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura, adicionou-se HCl 4 N em dioxano (1 mL) e concentrou-se a mistura *in vacuo* para dar o composto desejado que foi utilizado directamente sem purificação.

EXEMPLO PREPARATIVO 2.13Passo A

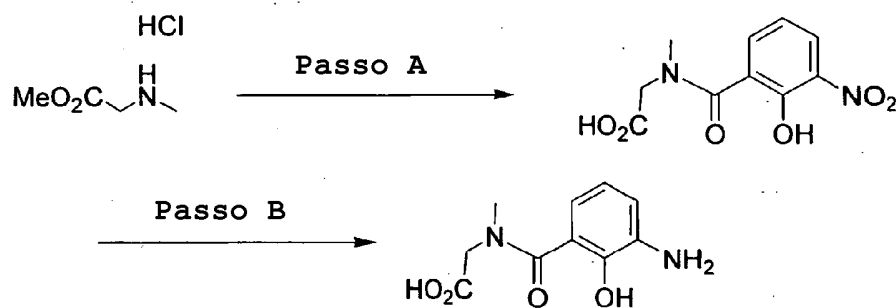
Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2, Passo A, excepto utilizando glicinato de

metilo, obteve-se o éster desejado. Verteu-se a mistura em 200 mL de NaOH 1 N, depois extraiu-se com diclorometano. Ajustou-se o pH a 1 e adicionou-se NaCl até à saturação. Após várias horas, filtrou-se o precipitado resultante e lavou-se com água fria para dar o produto desejado (42%).

#### Passo B

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2 Passo B, mas utilizando o produto do Passo A anterior, obteve-se o composto do título (95%).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 2.14



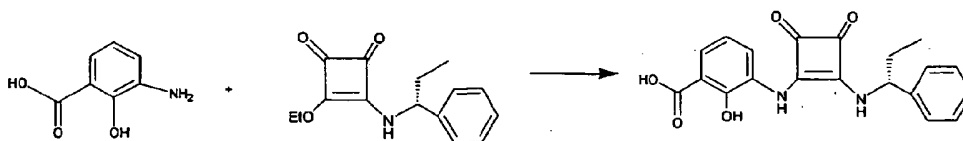
#### Passo A

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2.13, Passo A, excepto utilizando N-metilglicinato de metilo, obteve-se o produto desejado (18%).

#### Passo B

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2, Passo B, mas utilizando o produto do Passo A anterior, obteve-se o composto do título (95%, MH<sup>+</sup> = 225).

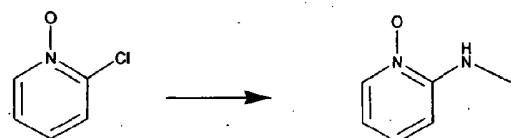
#### EXEMPLO PREPARATIVO 2.15





Combinaram-se o intermediário de ciclobutenodiona do Exemplo Preparativo 87 (200 mg), DIEA (100  $\mu$ l), ácido 3-aminossalicílico (120 mg) e EtOH (4 ml) e aqueceu-se ao refluxo de um dia para o outro para dar o composto do título (90%,  $MH^+ = 367$ ).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 2.16



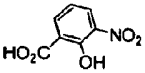

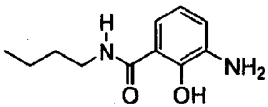
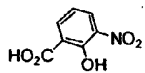
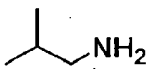
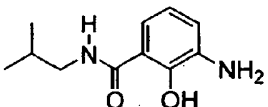
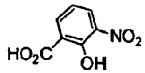
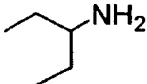
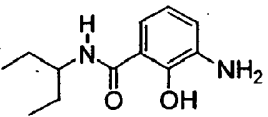
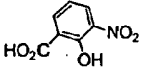
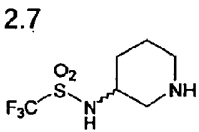
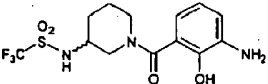
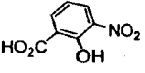
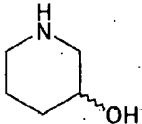
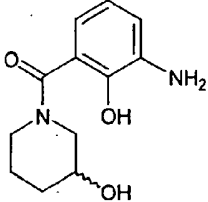
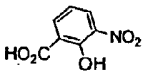
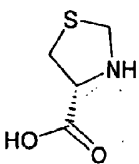
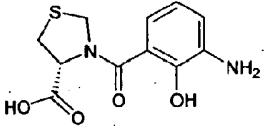
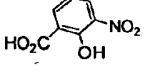
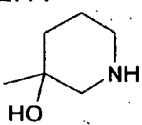
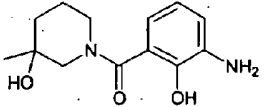
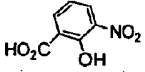
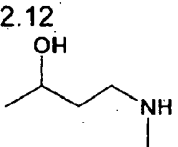
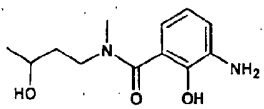
Combinou-se o N-óxido anterior (2 g) com  $H_2NMe/H_2O$  (15  $cm^3$ ) e aqueceu-se a  $140^\circ C$  de um dia para o outro. Adicionou-se carbonato de potássio (1,3 g) e concentrou-se a mistura *in vacuo*. A extracção com EtOH e concentração do filtrado *in vacuo* deram 1,56 g de amina em bruto ( $MH^+ = 125$ ).

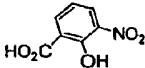
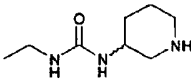
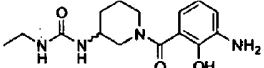
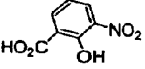
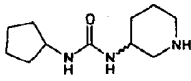
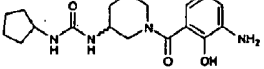
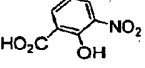
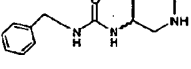
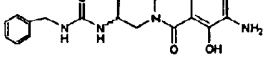
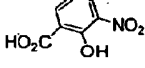
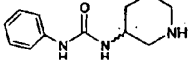
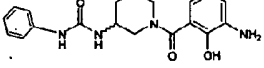
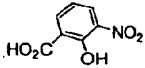
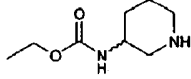
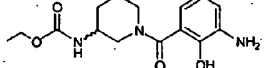
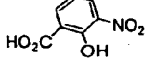
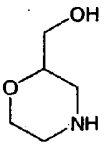
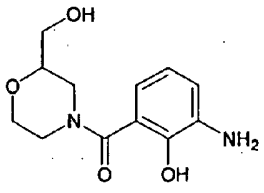
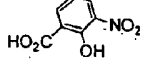
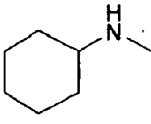
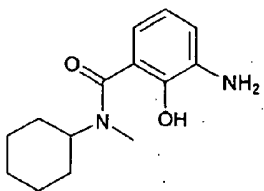
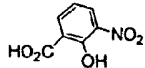
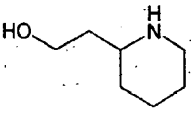
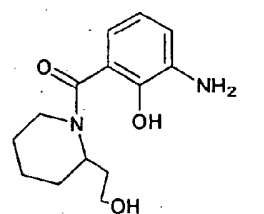
#### EXEMPLO PREPARATIVO 3-10.50

Seguindo os procedimentos apresentados nos Exemplos Preparativos 1-2 mas utilizando o ácido carboxílico, amina e agente de acoplamento [DCC (Ex. Prep. 1) ou PyBrOP (Ex. Prep. 2)] listados na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de amina indicados e utilizaram-se sem mais purificação.

Ex. Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. % de rendimento 3. $MH^+$
3				1. PyBrOP 2. 87%, 86% 3. 181
4				1. PyBrOP 2. 49% 3. 209

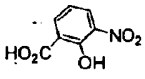
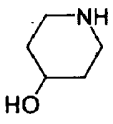
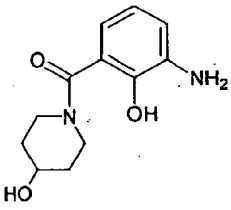
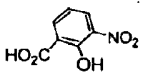
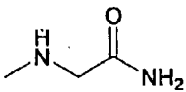
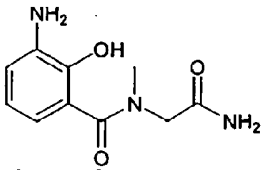
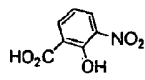
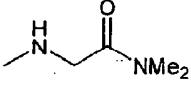
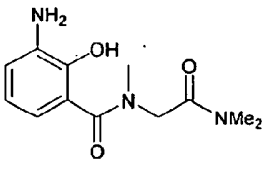
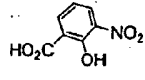
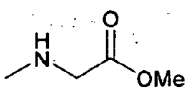
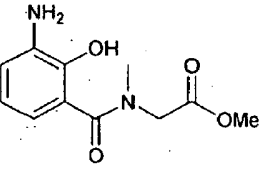
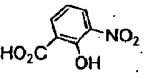
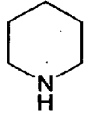
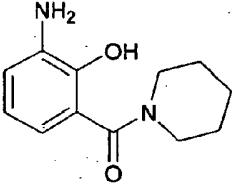
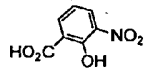
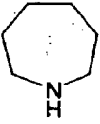
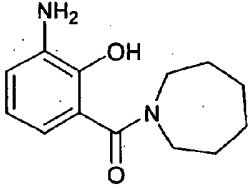
Ex. Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. % de rendimento 3. MH <sup>+</sup>
5		NH <sub>3</sub>		1. PyBrOP 2. 95% 3. 153
6		-NH <sub>2</sub>		1. PyBrOP 2. 83% 3. 167
7				1. PyBrOP 2. 76% 3. 223
8				1. PyBrOP 2. 65, 53 3. 209
9				1. PyBrOP 2. 59, 69 3. 207
10				1. PyBrOP 2. 49, 86 3. 237
10.1				1. PyBrOP 2. 30, 88 3. 193
10.2				1. PyBrOP 2. 26, 87 3. 195

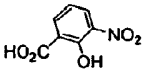
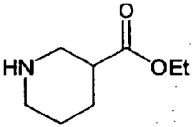
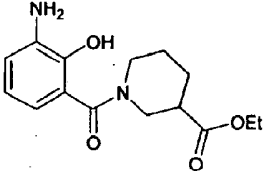
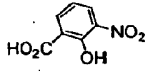
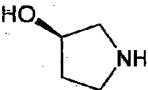
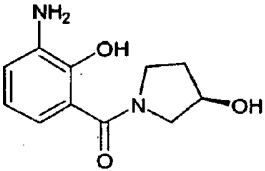
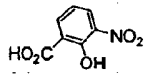
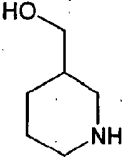
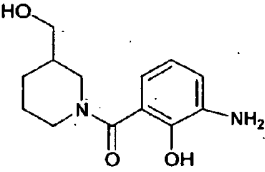
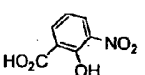
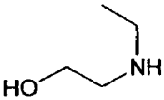
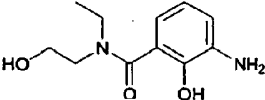
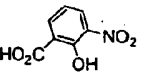
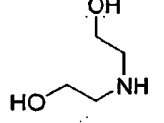
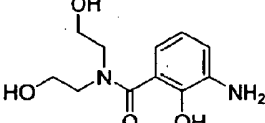
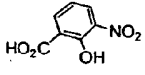
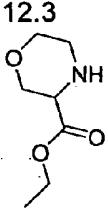
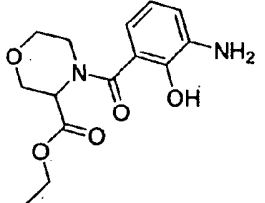
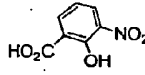
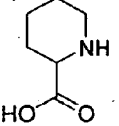
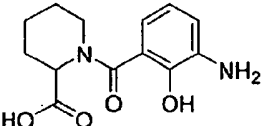
Ex. Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. % de rendimento 3. MH <sup>+</sup>
10.3				1. PyBrOP 2. 38 3. 209
10.4				1. PyBrOP 2. 29 3. 209
10.5				1. PyBrOP 2. 38 3. 223
10.6		2.7 		1. PyBrOP 2. 32,99 3. 367,9
10.7				1. PyBrOP 2. 35,99 3. 237
10.8				1. DCC 2. 30,99 3. 269
10.9		2.11 		1. PyBrOP 2. 58,95 3. 233,1
10.10		2.12 		1. PyBrOP 2. 42,95 3. 238,9

Ex. Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. % de rendimento 3. MH <sup>+</sup>
10.13		2.4 		1. PyBrOP 2. 51,95 3. 307
10.14		2.2 		1. PyBrOP 2. 55 3. 347
10.15		2.1 		1. PyBrOP 2. 41 3. 369,1
10.16		2.3 		1. PyBrOP 2. 56 3. 354,9
10.17		2.5 		1. PyBrOP 2. 56 3. 308
10.18		12.4 		1. PyBrOP 2. 10,95 3. 252,9
10.19				1. PyBrOP 2. 42,95 3. 249
10.20				1. PyBrOP 2. 15,95 3. 264,9

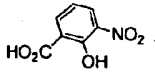
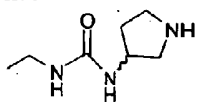
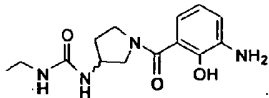
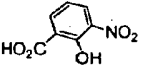
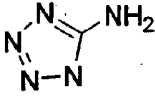
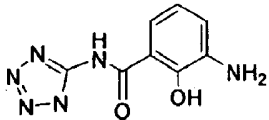
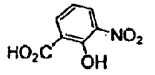

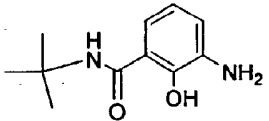
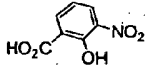
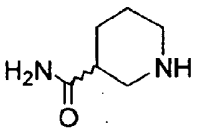
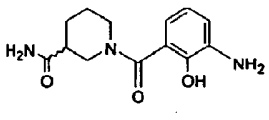
Ex. Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. % de rendimento 3. MH <sup>+</sup>
10.21				1. PyBrOP 2. 64,95 3. 273
10.22				1. PyBrOP 2. 45,95 3. 273
10.23				1. PyBrOP 2. 44,95 3. 281
10.24				1. PyBrOP 2. 41,95 3. 281,1
10.25				1. PyBrOP 2. 48,95 3. 257
10.26				1. DCC 2. 15,99 3. 235

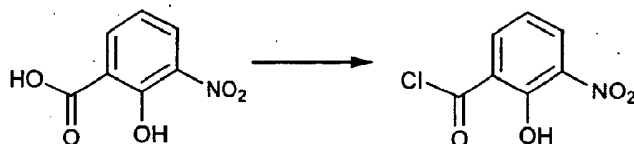
Ex. Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. % de rendimento 3. $MH^+$
10.28				1. PyBrOP 2. 52,95 3. 237,1
10.29				1. PyBrOP 2. 31,95 3. 259,1
10.30				1. PyBrOP 2. 54,95 3. 250,9
10.31				1. PyBrOP 2. 64,95 3. 210,9
10.32				1. PyBrOP 2. 47,95 3. 197
10.33				1. PyBrOP 2. 47,95 3. 273

Ex. Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. % de rendimento 3. MH <sup>+</sup>
10.34				1. PyBrOP 2. 51,95 3. 237,1
10.35				1. PyBrOP 2. 60,90 3. 224
10.36				1. PyBrOP 2. 65,99 3. 252
10.37				1. PyBrOP 2. 58,99 3. 239
10.38				1. PyBrOP 2. 35,99 3. 221,1
10.39				1. PyBrOP 2. 42,99 3. 235,2

Ex. Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. % de rendimento 3. MH <sup>+</sup>
10.40				1. DCC 2. 32,99 3. 293,1
10.41				1. PyBrOP 2. 45,99 3. 223,1
10.42				1. PyBrOP 2. 55,81 3. 251,1
10.43				1. PyBrOP 2. 68,66 3. 224,9
10.44				1. PyBrOP 2. 68,66 3. 241,1
10.45				1. PyBrOP 2. 44,40 3. 295
10.46				1. DCC 2. 37,81 3. 265



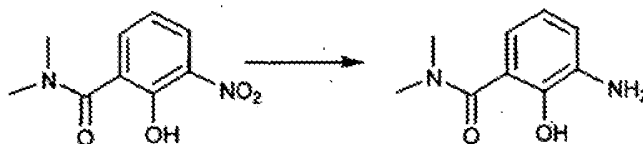
Ex. Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Produto	1. Agente de acoplamento 2. % de rendimento 3. MH <sup>+</sup>
10.47		2.6 		1. PyBrOP 2. 71,95 3. 293,1
10.48				1. PyBrOP 2. 35,99 3. 220,9
10.49				1. DCC 2. 16,99 3. 209,0
10.50				1. DCC 2. 18,99 3. 264,0

EXEMPLO PREPARATIVO 10.55Procedimento alternativo para o Exemplo Preparativo 3Passo A

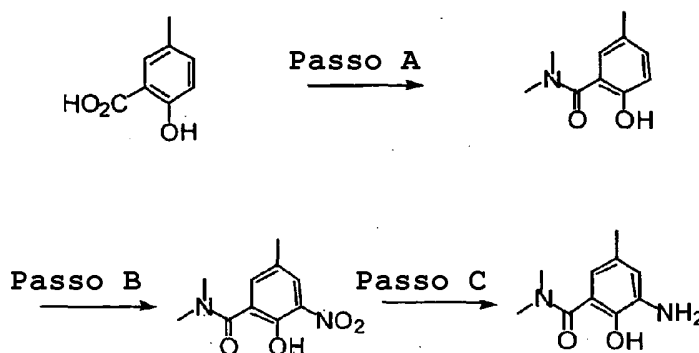
Ao ácido nitrossalicílico (3 g) dissolvido em diclorometano (150 mL) à temperatura ambiente adicionou-se cloreto de oxalilo (4,3 mL) e DMF (0,01 eq.). Após agitação durante um dia, concentrou-se a mistura em vácuo para dar um semi-sólido que foi utilizado directamente no Passo B.

Passo B

Ao material do passo A diluído em diclorometano (50 mL) e arrefecido a 0°C adicionou-se dimetilamina em THF (solução 2 N, 24,6 mL) e trietilamina (4 eq.). Após agitação durante 24 horas à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura *in vacuo*, diluiu-se com hidróxido de sódio 1 M (30 mL) e após meia hora lavou-se com diclorometano. Acidificou-se a fase aquosa com HCl 6 M (aq), extraiu-se com diclorometano e lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se para dar o composto do título (3,2 g, 93%).

Passo C

Agitou-se uma mistura do produto do Passo B anterior (6 g), 10% de Pd/C (0,6 g) e EtOH (80 mL) num agitador de Parr sob hidrogénio (40 psi) à temperatura ambiente durante 2 dias. A filtração através de celite e concentração *in vacuo* proporcionou o produto do título (5,1 g, 99%, MH<sup>+</sup> = 181).

EXEMPLO PREPARATIVO 11Passo A

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo

Preparativo 1 excepto utilizando dimetilamina (2 M em THF, 33 mL) e ácido 5-metilsalicílico (5 g), preparou-se o produto desejado (6,5 g).

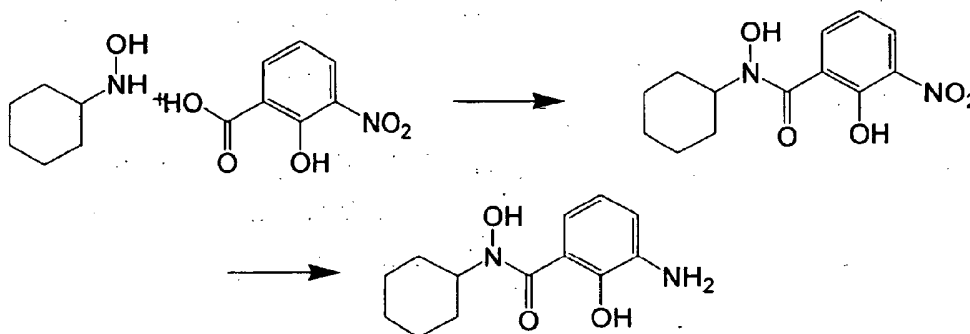
#### Passo B

Adicionou-se ácido nítrico (0,8 mL) em  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a uma suspensão arrefecida ( $-20^\circ\text{C}$ ) do produto do Passo A anterior (3 g) em  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (25 mL). Tratou-se a mistura com NaOH a 50% (aq) gota a gota, extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto como um sólido em bruto (2,1 g, 44%,  $\text{MH}^+ = 225$ ).

#### Passo C

O produto foi preparado do mesmo modo como descrito no Passo B do Exemplo Preparativo 2 (0,7 g, 99%,  $\text{MH}^+ = 195$ ).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 11.1

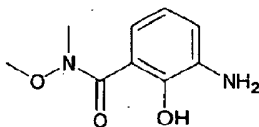


#### Passo A

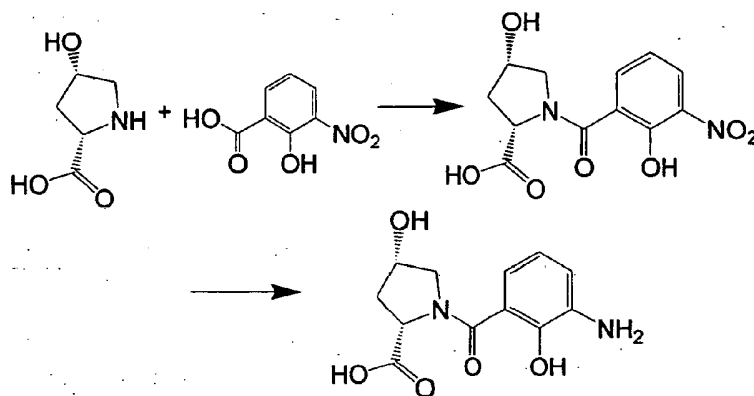
Fez-se reagir a amina anterior com o ácido utilizando o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 2, Passo A, para produzir a amida desejada (54%).

#### Passo B

Dissolveu-se  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (1,22 g) em água (4 mL) seguindo-se a adição de  $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$  (300  $\mu\text{L}$ ). Adicionou-se depois a solução ao produto do Passo A (200 mg) em dioxano (4 mL) e agitou-se durante 30 min. Purificou-se o material em bruto através de cromatografia em coluna "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 20:1) para dar 100 mg de produto (56%,  $\text{MH}^+ = 251$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 11.2

Seguindo os procedimentos apresentados no Exemplo Preparativo 11.1, Passos A e B, mas utilizando N-metilmetoxiamina, obteve-se o composto do título (86%,  $MH^+ = 181$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 11.10Passo A

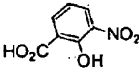
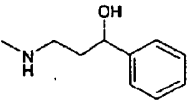
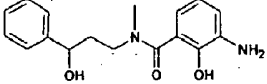
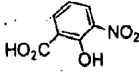
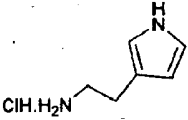
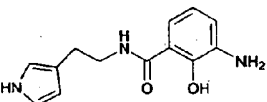
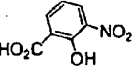
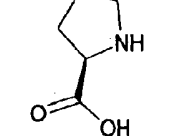

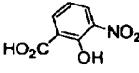
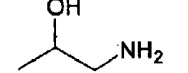
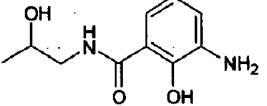
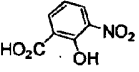
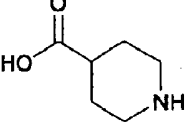
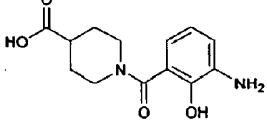
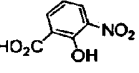
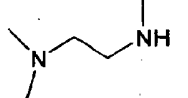
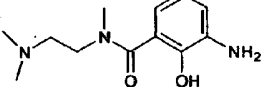
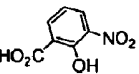
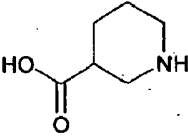
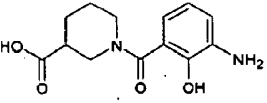
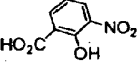
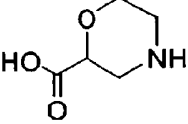
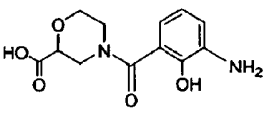
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 1, mas utilizando N-hidroxissuccinimida e 2% de DMF em  $CH_2Cl_2$ , obteve-se a amida desejada (33%,  $M^+ = 297$ ).

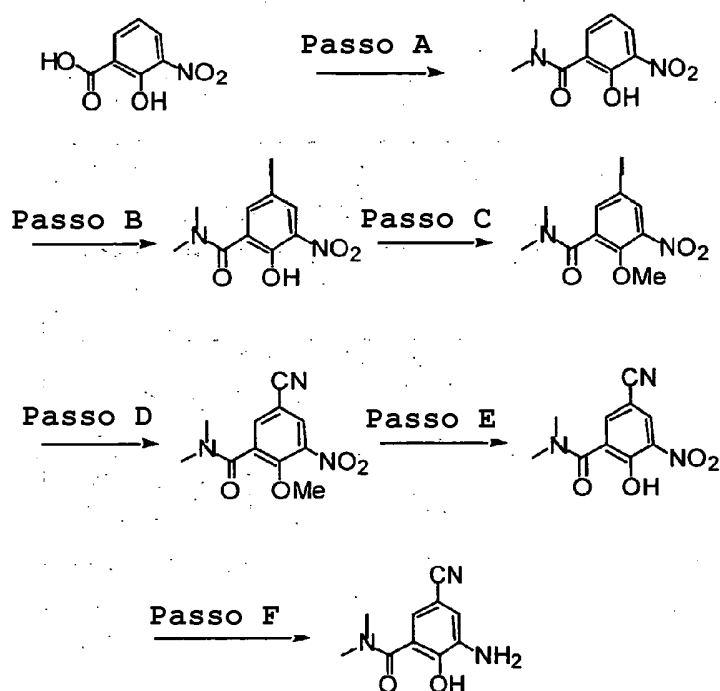
Passo B

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 2, Passo B, preparou-se a amina (99%,  $MH^+ = 267$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 11.11-11.18

Seguindo os procedimentos apresentados no Exemplos Preparativos 11.11 mas utilizando o ácido carboxílico, amina e agente de acoplamento DCC indicado, obtiveram-se os produtos de amina indicados e utilizaram-se sem mais purificação.

Ex. Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Produto	1. % de Rendimento 2. MH <sup>+</sup>
11.11				1. 45,92 2. 310,0
11.12				1. 45,95 2. 247,2
11.13				1. 85,85 2. 251,1
11.14				1. 99,92 2. 211,1
11.15				1. 48,84 2. 265
11.16				1. 78,91 2. 238,1
11.17				1. 67,90 2. 265,1
11.18				1. 28,99 2. 267

EXEMPLO PREPARATIVO 12Passo A

Seguindo um procedimento similar como descrito no Exemplo Preparativo 2 Passo A excepto utilizando dimetilamina em vez de R-(+)-3-pirrolidinol, preparou-se o produto desejado.

Passo B

Combinou-se o produto do Passo A anterior (8 g) com iodo (9,7 g), sulfato de prata (11,9 g), EtOH (200 mL) e água (20 mL) e agitou-se de um dia para o outro. A filtração, concentração do filtrado, redissolução em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavagem com HCl 1 M (aq) deram uma solução orgânica que foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* para proporcionar o produto (7,3 g, 57%,  $\text{MH}^+ = 337$ ).

Passo C

Combinou-se o produto do Passo B anterior (3,1 g) com DMF (50 mL) e MeI (0,6 mL). Adicionou-se em porções NaH (60% em óleo mineral, 0,4 g) e agitou-se a mistura de um dia para o outro. A concentração *in vacuo* proporcionou um resíduo que

foi diluído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavou-se com  $\text{NaOH}$  1 M (aq), secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A purificação através de uma coluna de sílica gel ( $\text{EtOAc/Hex}$ , 1:1) deu o composto desejado (1,3 g, 41%,  $\text{MH}^+ = 351$ ).

#### Passo D

Aqueceram-se o produto do Passo D anterior (200 mg),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (132 mg),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (130 mg) e DMF (5 mL) a  $80^\circ\text{C}$  durante 48 h, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e diluiu-se com EtOAc e  $\text{NH}_4\text{OH}$  2 M. Após agitar bem, secou-se o extracto orgânico sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se, concentrou-se *in vacuo* e purificou-se por cromatografia em placa preparativa (sílica, EtOAc/Hex, 1:1) para dar o composto desejado (62 mg, 44%,  $\text{MH}^+ = 250$ ).

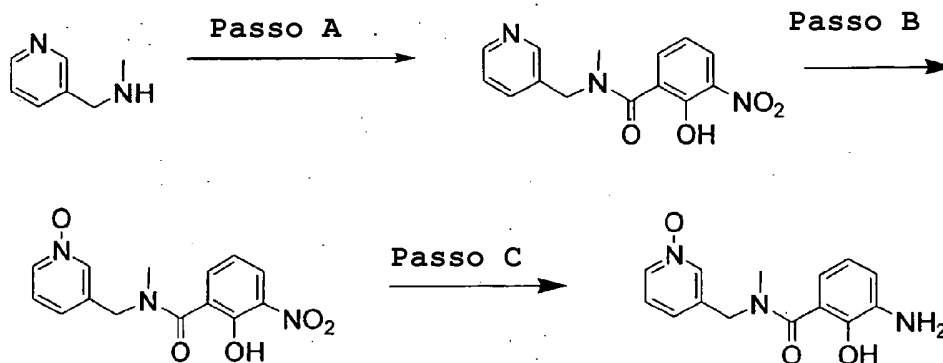
#### Passo E

Adicionou-se  $\text{BBr}_3$  (1,3 mL, 1 M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) a uma solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) do produto do Passo D anterior (160 mg) e agitou-se durante 30 min. Diluiu-se a mistura com água, extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o composto desejado (158 mg,  $\text{MH}^+ = 236$ ).

#### Passo F

Agitou-se uma mistura do produto do Passo E anterior (160 mg), óxido de platina (83%, 19 mg) e EtOH (20 mL) sob hidrogénio (25-40 psi) durante 1,5 h. A filtração através de celite e concentração *in vacuo* proporcionaram o produto (165 mg,  $\text{MH}^+ = 206$ ).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 12.1



### Passo A

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2, Passo A, excepto utilizando 3-(metilaminometil)piridina e ácido 3-nitrossalicílico, preparou-se o composto desejado (41%).

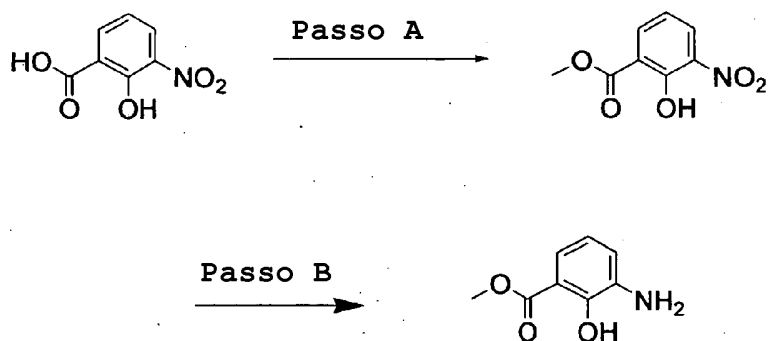
### Passo B

Diluiu-se o composto do Passo A anterior (0,3 g) com clorofórmio (15 mL) e agitou-se com *m*CPBA (0,4 g) durante 2 h. A purificação por cromatografia em coluna (sílica, 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) deu o N-óxido de piridilo (0,32 g, 100%, MH<sup>+</sup> = 303,9).

### Passo C

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 11.1, Passo B, mas utilizando o produto do Passo B anterior, obteve-se o composto desejado (15%, MH<sup>+</sup> = 274).

### EXEMPLO PREPARATIVO 12.2



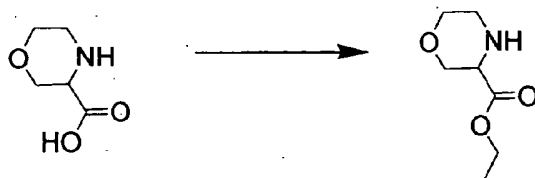
### Passo A

Agitaram-se ácido 3-nitrossalicílico (4 g) em MeOH (100 mL) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 mL) ao refluxo de um dia para o outro, concentrou-se *in vacuo*, diluiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purificação por cromatografia em coluna (sílica, 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) deu o éster de metilo (2,8 g, 65%).

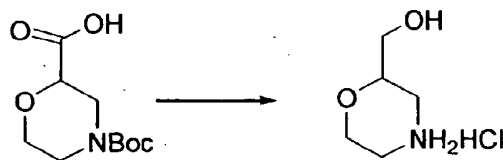


Passo B

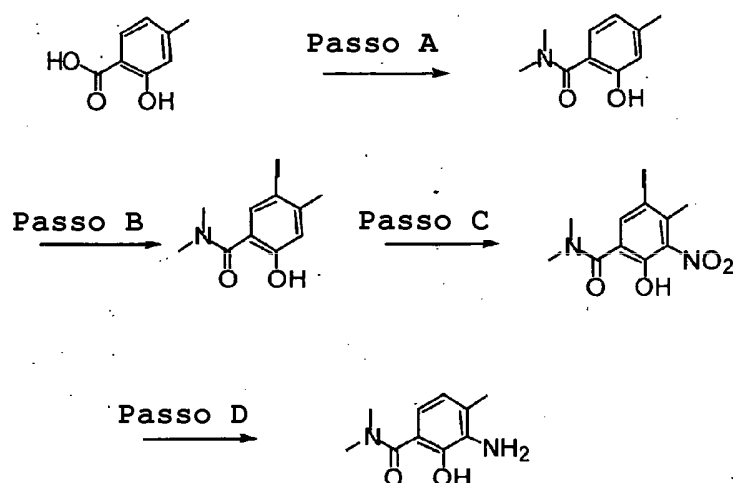
Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2, Passo B, mas utilizando o produto do Passo A anterior, obteve-se o composto desejado (95%,  $MH^+ = 167,9$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 12.3

A ácido morfolino-2-carboxílico (200 mg) em EtOH (40 mL) a 0°C adicionou-se cloreto de acetilo (3 mL) e agitou-se a mistura ao refluxo de um dia para o outro. A concentração *in vacuo*, diluição com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavagem com NaHCO<sub>3</sub> (aq) deu o composto do título (99%,  $MH^+ = 160,1$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 12.4

A ácido N-Boc-morfolina-2-carboxílico (2 g) em THF (5 ml) a 0°C adicionou-se uma solução de complexo de borano.THF (1 N, 10,38 ml) e agitou-se a mistura durante 30 min a 0°C, e durante 2 h à temperatura ambiente. Adicionou-se água (200 ml) à mistura reaccional e extraiu-se a mistura com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se *in vacuo* para dar 490 mg de produto (26%). Agitou-se depois o produto em HCl 4 N/dioxano para dar o sal de amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 13Passo A

Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 1 excepto utilizando dimetilamina (2 M em THF, 50 mL) e ácido 4-metilssalicílico (15 g), preparou-se o composto desejado (6.3 g, 35%).

Passo B

Combinou-se o produto do Passo A anterior (1,5 g) com iodo (2,1 g),  $\text{NaHCO}_3$  (1,1 g), EtOH (40 mL) e água (10 mL) e agitou-se de um dia para o outro. A filtração, concentração do filtrado, redissolução em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavagem com HCl 1 M (aq) deram uma solução orgânica que foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A purificação por cromatografia em coluna "flash" (sílica gel, 0,5-0,7% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) deu o produto (0,5 g, 20%,  $\text{MH}^+ = 306$ ).

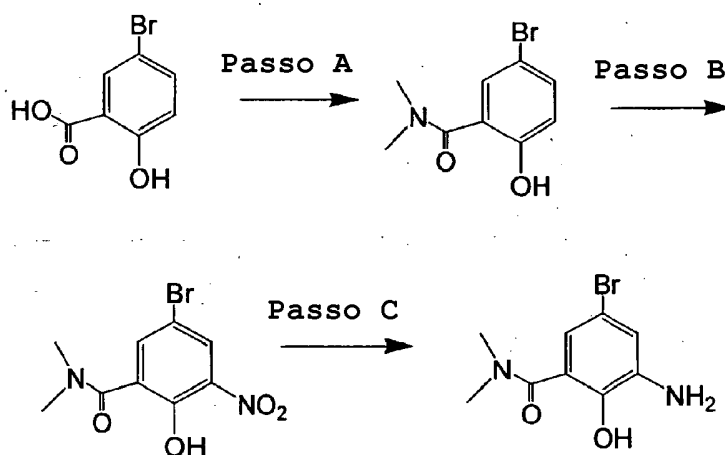
Passo C

Adicionou-se ácido nítrico (3,8 mL) em AcOH (10 mL) ao produto do Passo B anterior (0,8 g) e agitou-se a mistura durante 40 min. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto como um sólido cor-de-laranja (0,8 g, 92%,  $\text{MH}^+ = 351$ ).

### Passo D

Agitou-se uma mistura do produto do Passo C anterior (800 mg), 10% de Pd/C (100 mg) e EtOH/MeOH (40 mL) num agitador de Parr sob hidrogénio (45 psi) durante 1,5 h. A filtração através de celite e concentração *in vacuo* proporcionaram o produto do título após purificação por cromatografia em placa preparativa (sílica, 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, saturado com NH<sub>4</sub>OH) para dar o produto (92 mg, 22%, MH<sup>+</sup> = 195).

### EXEMPLO PREPARATIVO 13.1



### Passo A

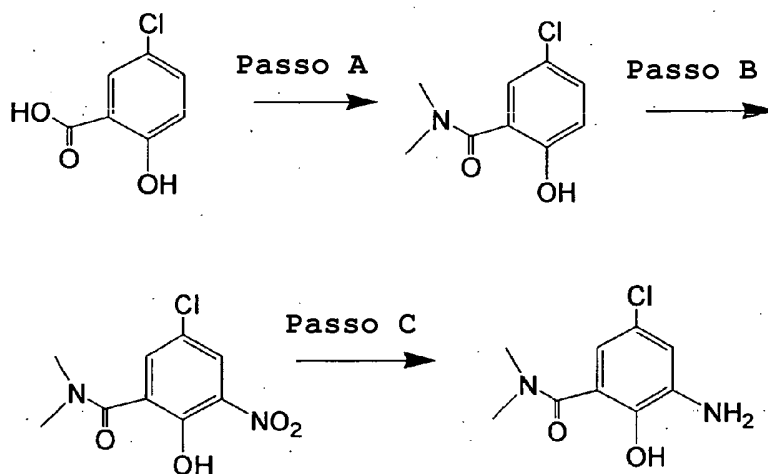
Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2, Passo A, excepto utilizando dimetilamina (2 M em THF, 23 ml) e ácido 5-bromossalicílico (5 g), preparou-se o composto desejado (4,2 g, 75%, MH<sup>+</sup> = 244).

### Passo B

Adicionou-se ácido nítrico (10 ml) em AcOH (100 ml) ao produto do Passo A anterior (2 g) e agitou-se a mistura durante 20 min. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, secou-se sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto como um sólido amarelo (1,9 g, 80%, MH<sup>+</sup> = 289).

Passo C

Dissolveu-se parcialmente o produto do Passo B anterior (1,9 g) em EtOH (50 ml). Adicionou-se HCl conc. em EtOH (5 ml em 40 ml), seguido de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5,74 g) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional em bruto *in vacuo*, diluiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se com  $\text{NaHCO}_3$ , secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto como um sólido (185 mg, 9%,  $\text{MH}^+ = 259$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.2Passo A

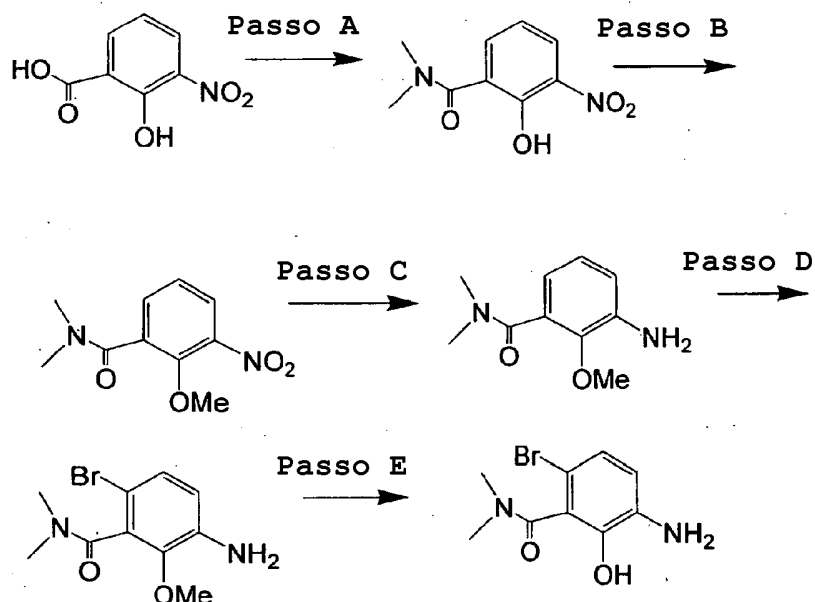
Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2, Passo A, excepto utilizando dimetilamina (2 M em THF, 29 ml) e ácido 5-clorossalicílico (5 g), preparou-se o composto desejado (4,5 g, 78%,  $\text{MH}^+ = 200$ ).

Passo B

Adicionou-se ácido nítrico (10 ml) em AcOH (100 ml) ao produto do Passo A anterior (2 g) e agitou-se a mistura durante 20 min. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto como um sólido (2,2 g, 88%,  $\text{MH}^+ = 245$ ).

Passo C

Dissolveu-se parcialmente o produto do Passo B anterior (2,2 g) em EtOH (50 ml). Adicionou-se HCl conc. em EtOH (5 ml em 40 ml), seguido de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (7,01 g), e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional em bruto *in vacuo*, diluiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e neutralizou-se com NaOH. Filtrou-se toda a emulsão através de celite, separaram-se as fases e secou-se a fase orgânica sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar um sólido (540 mg, 22%,  $\text{MH}^+ = 215$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.3Passo A

Combinaram-se ácido 3-nitrossalicílico (10 g), PyBrOP (20,52 g) e DIEA (28 ml) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (200 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 10 min. Adicionou-se dimetilamina (2 M em THF, 55 ml) e deixou-se a mistura reaccional agitar durante o fim-de-semana. Extraíu-se a mistura com NaOH 1 N (aq) e rejeitou-se a fase orgânica. Acidificou-se a fase aquosa com HCl 1 N (aq), extraíu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Retomou-se o óleo em éter e formou-se um sólido, triturou-se em éter para dar 4,45 g de um sólido (39%,  $\text{MH}^+ = 211$ ).

### Passo B

Combinaram-se o produto do Passo A (2,99 g),  $K_2CO_3$  (9,82 g) e iodometano (8,84 ml) em acetona e aqueceu-se ao refluxo de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se *in vacuo*. Retomou-se o óleo em  $CH_2Cl_2$  e lavou-se com NaOH 1 N, secou-se sobre  $MgSO_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 3,3 g de um óleo (99%,  $MH^+ = 225$ ).

### Passo C

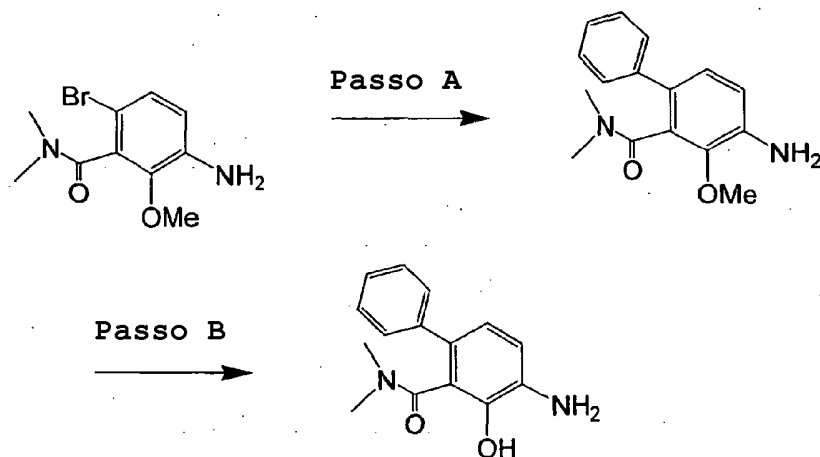
Agitou-se o produto em bruto do Passo B (3,3 g) com 10% de Pd/C (350 mg) em EtOH (50 ml) sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso a 20 psi de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar 2,34 g de um sólido (85%,  $MH^+ = 195$ ).

### Passo D

Dissolveu-se o produto do Passo C (469 mg) em AcOH (6 ml). Adicionou-se  $Br_2$  1,95 M em AcOH (1,23 ml) gota a gota à mistura reaccional e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se NaOH a 50% à mistura reaccional a 0°C e extraiu-se a mistura com  $CH_2Cl_2$ , secou-se sobre  $MgSO_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se a mistura em bruto por cromatografia em placa preparativa (sílica, 5% de MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) para dar o produto desejado (298 mg, 23%,  $MH^+ = 273$ ).

### Passo E

Adicionou-se  $BBr_3$  (2,14 ml, 1 M em  $CH_2Cl_2$ ) a uma solução em  $CH_2Cl_2$  (8 ml) do produto do Passo D anterior (290 mg) e agitou-se de um dia para o outro. Formou-se um sólido e filtrou-se, retomou-se em MeOH/ $CH_2Cl_2$  e purificou-se por cromatografia em placa preparativa (sílica, 5% de MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) para dar o produto desejado (137 mg, 49%,  $MH^+ = 259$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.4Passo A

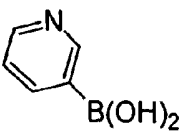
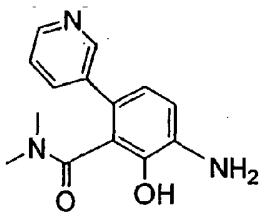
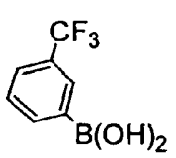
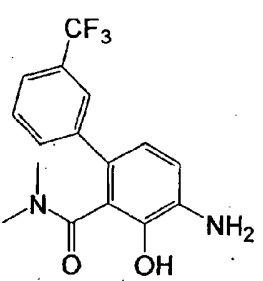
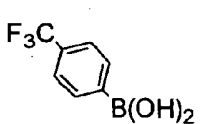
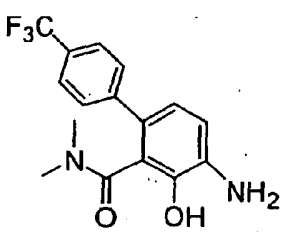
Ao produto do Exemplo Preparativo 13.3 Passo D (200 mg) adicionou-se ácido fenilborónico (98 mg),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (51 mg) e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (155 mg) em THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (4 ml/1 ml). Aqueceu-se a solução a  $80^\circ\text{C}$  de um dia para o outro. Adicionou-se EtOAc à mistura reaccional e lavou-se com NaOH 1 N. Secou-se a fase orgânica sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se a mistura em bruto por cromatografia em placa preparativa (5% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 128 mg de um óleo (65%,  $\text{MH}^+ = 271$ ).

Passo B

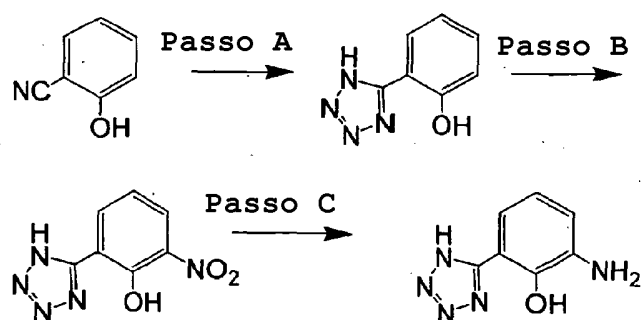
Seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 13.3 Passo E e utilizando o produto do Passo A anterior, preparou-se o composto desejado (0,1 g, 69%,  $\text{M}^+ = 257,1$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.5-13.7

Seguindo os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 13.4 mas utilizando o ácido borónico do Exemplo Preparativo indicado na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de amina.

Ex. Prep.	Ácido borónico	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
13.5			1. 15% 2. 258
13.6			1. 32% 2. 325
13.7			1. 18% 2. 325

### Exemplo Preparativo 13.8



#### Passo A

Combinaram-se 2-cianofenol (500 mg), azida de sódio (819 mg) e cloridrato de trietilamina (1,73 g) em tolueno anidro e aqueceu-se a 99°C de um dia para o outro. Após a



mistura reaccional ter arrefecido, extraiu-se produto com  $\text{H}_2\text{O}$ . Acidificou-se a fase aquosa com  $\text{HCl}$  conc. gota a gota dando um precipitado, que foi filtrado para dar o produto (597 mg, 87%,  $M^+ = 163$ ).

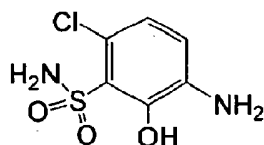
#### Passo B

Adicionou-se ácido nítrico (0,034 ml) em  $\text{AcOH}$  (5 ml) ao produto do Passo A anterior (100 mg) em  $\text{AcOH}$  e deixou-se a mistura agitar durante 1 h. Adicionaram-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  à mistura reaccional. Secou-se a fase orgânica sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar um óleo. A trituração em éter deu o produto como um sólido (12 mg, 9%,  $MH^+ = 208$ ).

#### Passo C

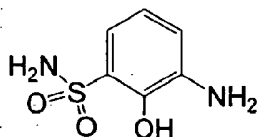
Agitou-se o produto do Passo C (56 mg) com 10% de  $\text{Pd/C}$  (20 mg) em  $\text{EtOH/MeOH}$  (15 ml) sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite, e concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar 29 mg de um sólido (62%,  $MH^+ = 178$ ).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 13.9

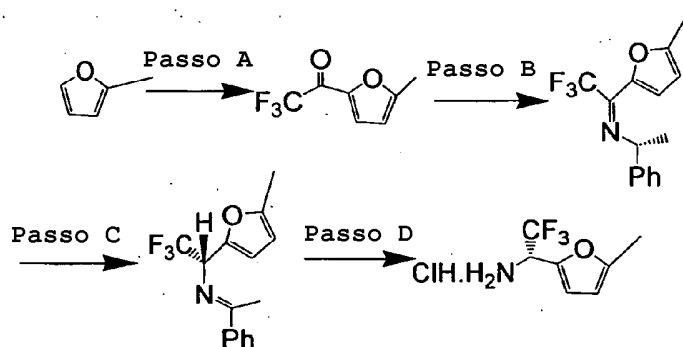


A amina foi preparada seguindo o procedimento revelado no pedido de patente WO 01/68570.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 13.10



A amina foi preparada seguindo o procedimento revelado no pedido de patente WO 01/68570.

EXEMPLO PREPARATIVO 13.11Passo A

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 88.2, Passo A, preparou-se a cetona (6,4 g, 36%).

Passo B

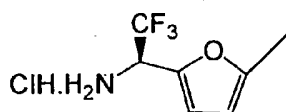
A uma solução de cetona (1 g) e 2-*R*-metilbenzilamina (0,73 ml) em tolueno anidro (20 ml) adicionou-se  $\text{TiCl}_4$  1 N em tolueno (3 ml) à temperatura ambiente durante 1,5 h. Filtrou-se o precipitado e concentrou-se o filtrado *in vacuo* e purificou-se através de cromatografia em coluna "flash" (Hex/EtOAc, 18/1) para dar 800 mg de produto (71%).

Passo C

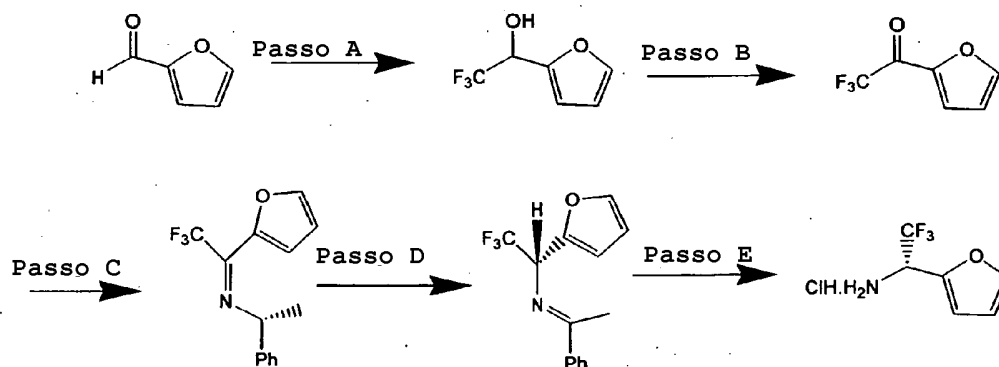
Agitaram-se a imina do passo anterior (760 mg) e DBU (800  $\mu\text{l}$ ) sem solvente durante 4 h. Concentrou-se a mistura reaccional em bruto *in vacuo* e purificou-se através de cromatografia em coluna "flash" (Hex/EtOAc, 8/1) para dar 600 mg de produto (79%).

Passo D

Dissolveu-se a imina do Passo C (560 mg) em éter (8 ml). Adicionou-se HCl 3 N (5 ml) e deixou-se agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Separou-se a fase de éter e concentrou-se *in vacuo* para dar 400 mg do produto de cloridrato de amina (93%).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.12

O composto do título foi preparado similarmente como no Exemplo Preparativo 13.11, mas utilizando a 2-*S*-metilbenzilamina em vez de 2-*R*-metilbenzilamina (69%).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.13Passo A

À temperatura ambiente, adicionou-se CsF (60 mg) a uma mistura de furfuraldeído (1,3 ml) e TMS-CF<sub>3</sub> (2,5 g) e agitou-se à temperatura ambiente (24 h) e levou-se ao refluxo durante outras 12 h. Adicionou-se HCl 3 N (40 ml) e após 4 h, extraiu-se a mistura com éter, lavou-se com salmoura, secou-se sobre MgSO<sub>4</sub>, e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto (2,6 g, 100%).

Passo B

A uma solução de álcool do passo anterior (2,6 g) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à temperatura ambiente adicionou-se reagente de Dess-Martin (10 g) em porções e 1 gota de água. Após agitação durante 3 h à temperatura ambiente, adicionou-se Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> a 10% (60 ml) e, após agitação de um dia para o outro, removeu-se o sólido por filtração e extraiu-se o filtrado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Lavou-se a fase orgânica com bicarbonato de sódio saturado, secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in*

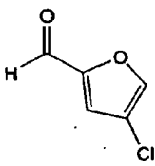
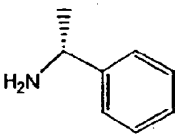
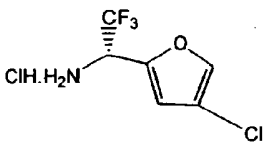

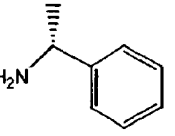
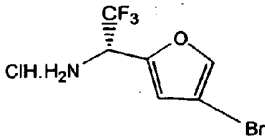
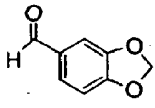
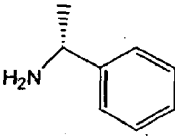
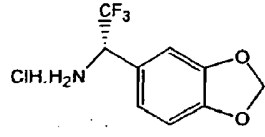
*vacuo*. Adicionou-se éter/hexano (1:2; 30 ml) ao resíduo, filtrou-se e concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar o produto (2 g, 78%).

### Passo C

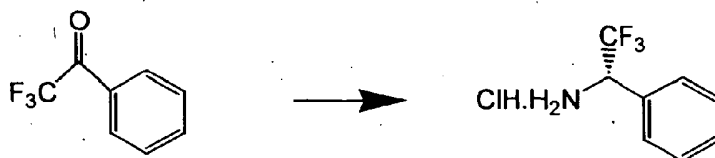
Seguindo os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 13.11, Passos B, C e D, preparou-se o sal de amina.

### EXEMPLOS PREPARATIVOS 13.15-13.17

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.13, mas utilizando os aldeídos preparados ou disponíveis comercialmente, obtiveram-se os produtos de amina opticamente puros na Tabela abaixo.

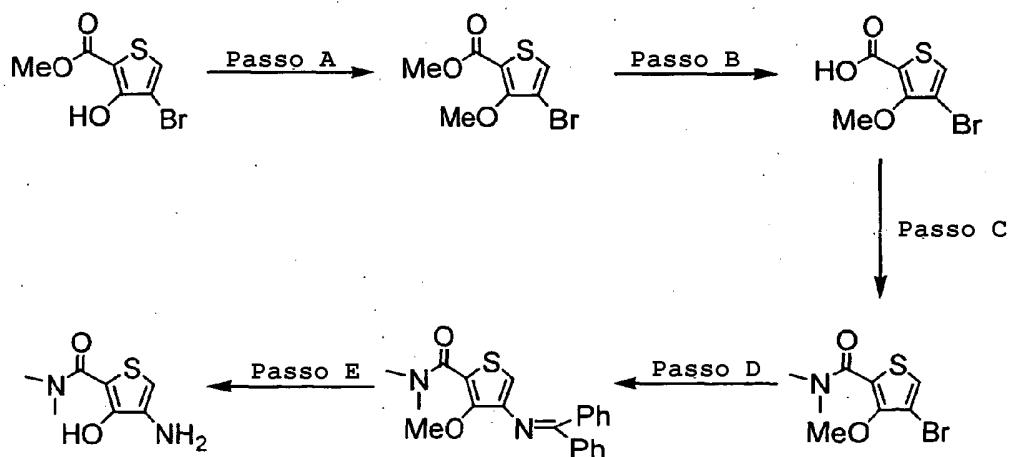
Ex. Prep.	Aldeído	Amina	Produto	Rendimento (%)
13.15	<b>34.12</b> 			20%
13.16				31%
13.17				66%

### EXEMPLO PREPARATIVO 13.18



O composto do título foi preparado a partir de trifluorofenilcetona de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 13.11, Passos B, C e D (68%).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 13.19



#### Passo A

Dissolveu-se 3-hidroxi-4-bromo-2-tiofenocarboxilato de metilo (10,0 g, 42,2 mmol) em 250 mL de acetona. Adicionou-se carbonato de potássio (30,0 g, 217,4 mmol) seguido por uma solução de iodometano (14,5 mL, 233,0 mmol). Aqueceu-se a mistura ao refluxo e continuou-se durante 6 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, filtrou-se a mistura, lavou-se o material sólido com acetona (~200 mL). Concentraram-se o filtrado e a lavagem sob pressão reduzida até se obter um sólido, secou-se adicionalmente sob vácuo elevado, produzindo 13,7 g (100%) de 3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxilato de metilo ( $MH^+ = 251,0$ ).

#### Passo B

Dissolveu-se 3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxilato de metilo (13,7 g), disponível a partir do passo A, em 75 mL de THF, e adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1,0 M (65 mL, 65,0 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 h. Adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de ácido clorídrico 1,0 M à mistura até o pH ser aproximadamente 2. Extraíu-se a mistura ácida com  $CH_2Cl_2$  (100

mL  $\times$  2, 50 mL). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura (40 mL), secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrou-se sob pressão reduzida até se obter um sólido, 10,0 g (100%, em dois passos) de ácido 3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxílico ( $\text{MH}^+ = 237,0$ ).

### Passo C

A uma solução agitada de ácido 3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxílico (6,5 g, 27,4 mmol) em 140 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , obtido no passo B, adicionou-se hexafluorofosfato de bromotripirrolidino (PyBrOP, 12,8 g, 27,5 mmol), uma solução de dimetilamina 2,0 M em THF (34,5 mL, 69,0 mmol), e di-isopropiletilamina (12,0 mL, 68,7 mmol). Após 3 d, Diluiu-se a mistura com 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e lavou-se com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1,0 M (30 mL  $\times$  3) e salmoura (30 mL). Secou-se a solução orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se até se obter um óleo. Purificou-se este produto de óleo em bruto por cromatografia em coluna "flash", por eluição com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -hexanos (1:1, v/v). A remoção de solventes proporcionou um sólido, secou-se adicionalmente sob vácuo elevado, produzindo 6,76 g (93%) de *N,N'*-dimetil-3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxamida ( $\text{MH}^+ = 265,0$ ,  $\text{M}+2 = 266,1$ ).

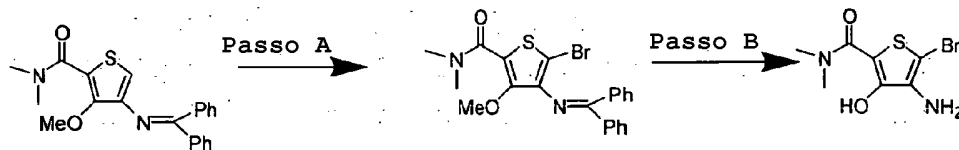
### Passo D

Equipou-se um balão de fundo redondo de três tubuladuras seco na estufa com um condensador de refluxo, carregou-se sequencialmente com acetato de paládio (95 mg, 0,42 mmol), (R)-BINAP (353 mg, 0,57 mmol), carbonato de cézio (9,2 g, 28,33 mmol) e *N,N'*-dimetil-3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxamida (3,74 g, 14,2 mmol, do passo C). Purgou-se a mistura sólida com azoto. Adicionou-se tolueno (95 mL) à mistura sólida seguido por benzofenona-imina (3,6 mL, 21,5 mmol). Aqueceu-se a mistura ao refluxo e continuou-se durante 10 h. Adicionou-se um segundo lote de acetato de paládio (95 mg, 0,42 mmol) e (R)-BINAP (353 mg, 0,57 mmol) em 5 mL de tolueno. Continuou-se o refluxo durante 14 h. Adicionou-se o terceiro lote de acetato de paládio (30 mg, 0,13 mmol) e (R)-BINAP (88 mg, 0,14 mmol), e continuou-se a reacção a 110°C durante 24 h. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente, diluiu-se com éter (50 mL), filtrou-se através de uma camada de Celite, lavando com éter.

Concentrou-se o filtrado e a lavagem sob pressão reduzida até se obter um óleo, que foi purificado duas vezes por cromatografia em coluna "flash" utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (200:1) como eluentes. A remoção de solventes proporcionou 4,1 g (79%) do produto de amidotiofenodifenilimina como um sólido ( $\text{MH}^+ = 365,1$ ).

#### Passo E

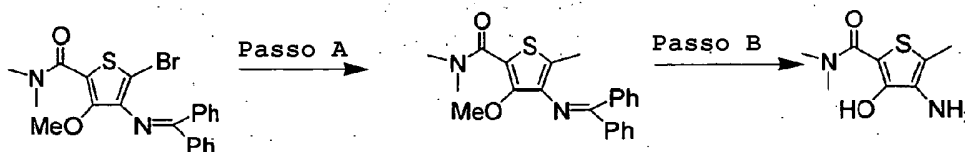
A uma solução agitada de tiofeno-imina (5,09 g, 13,97 mmol), obtida no passo D, em 140 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$ , adicionou-se gota a gota uma solução de tribrometo de boro 1,0 M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Agitou-se a mistura durante 3 h enquanto se aumentava a temperatura do banho de arrefecimento lentamente de  $-78^\circ\text{C}$  a  $-15^\circ\text{C}$ . Adicionaram-se 100 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 30 min, e depois separaram-se as duas fases. Extraíu-se a fase orgânica (como A) com  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL  $\times$  2). Combinaram-se fase aquosa e extractos aquosos, lavou-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) e ajustou-se a pH~8 utilizando uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Extraíu-se a solução aquosa neutralizada com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL  $\times$  3), lavaram-se os extractos com salmoura, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrou-se sob pressão reduzida até se obter um sólido amarelo-claro, 1,49 g de *N,N'*-dimetil-3-hidroxi-4-amino-2-tiofenocarboxamida (primeira colheita). Combinaram-se a fase orgânica separada anterior A e a lavagem orgânica, agitou-se com 30 mL de uma solução aquosa de HCl 1,0 M durante 1 h. Separaram-se as duas fases, lavou-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) e ajustou-se a pH~8 utilizando uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , e combinaram-se a fase orgânica separada e a lavagem orgânica como fase orgânica B. Extraíu-se a solução aquosa neutralizada com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL  $\times$  4), lavaram-se os extractos com salmoura, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrou-se sob pressão reduzida para dar 0,48 g de um sólido como a segunda colheita do produto do título. Lavou-se a fase orgânica B anterior com salmoura, e concentrou-se até se obter um óleo, que foi separado por TLC preparativa ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH = 50:1) para proporcionar 0,45 g de um sólido como a terceira colheita do produto do título. O rendimento total do produto, *N,N'*-dimetil-3-hidroxi-4-amino-2-tiofenocarboxamida, é 2,32 g (89%) ( $\text{MH}^+ = 187,0$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.20Passo A

Ao produto do Exemplo Preparativo 13.19 Passo D (1,56 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (55 ml) adicionou-se carbonato de potássio (1,8 g) seguido pela adição gota a gota de bromo (0,45 ml). Após 5 h de mistura, adicionou-se água (100 ml) à mistura reaccional e separaram-se as fases. Extraíu-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , que foi depois lavada com salmoura, bicarbonato de sódio saturado e outra vez com salmoura. Secou-se a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo através de cromatografia em coluna "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para produzir 1,6 g de produto (83%).

Passo B

Fez-se reagir o produto do passo anterior segundo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.19 Passo C para dar a amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 13.21Passo A

Ao produto do Exemplo Preparativo 13.20, Passo A (300 mg), em THF (7 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ , adicionou-se uma solução de  $n\text{-BuLi}$  (1,6 M em hexanos, 0,54 ml). Após 1 h, adicionou-se gota a gota iodometano (0,42 ml). Após 3 h de agitação a  $-78^\circ\text{C}$ , aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionaram-se cloreto de amónio saturado e água à mistura reaccional e extraíu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Lavou-se a fase orgânica com bicarbonato de sódio

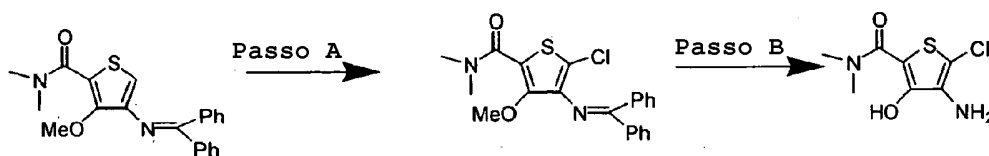


saturado e salmoura, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia em placa preparativa ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH = 70:1 a 50:1) para proporcionar o produto (111 mg, 43%).

#### Passo B

Fez-se reagir o produto do passo anterior segundo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.19, Passo E, para dar a amina.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 13.22

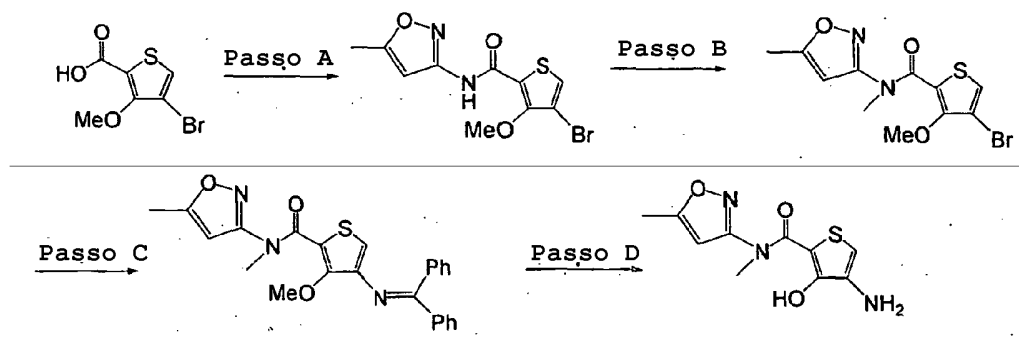


#### Passo A

Ao produto do Exemplo Preparativo 13.19 (400 mg), Passo D, em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -piridina (14 ml) adicionou-se N-cloro-succinimida (220 mg). Agitou-se a mistura durante 5 h e depois diluiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se com água, bicarbonato de sódio saturado e salmoura, e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto em bruto através de cromatografia em placa preparativa ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH = 50:1) para dar 180 mg de produto (64%).

#### Passo B

Fez-se reagir o produto do passo anterior (274 mg) segundo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.19, Passo E para dar a amina (89 mg, 58%).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.23Passo A

A uma solução agitada de ácido (630 mg) do Exemplo Preparativo 13.19, Passo B, em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) adicionou-se cloreto de oxalilo (235  $\mu\text{l}$ ) seguido por uma quantidade catalítica de DMF (10  $\mu\text{l}$ ). Agitou-se a mistura durante 1 h, e depois adicionou-se carbonato de potássio (1,8 g) seguido por 3-amino-5-metilisoxazole (443 mg). Agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro e extinguiu-se com água (25 ml). Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia em placa preparativa ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar o produto (580 mg, 78%,  $\text{MH}^+ = 317,319$ ).

Passo B

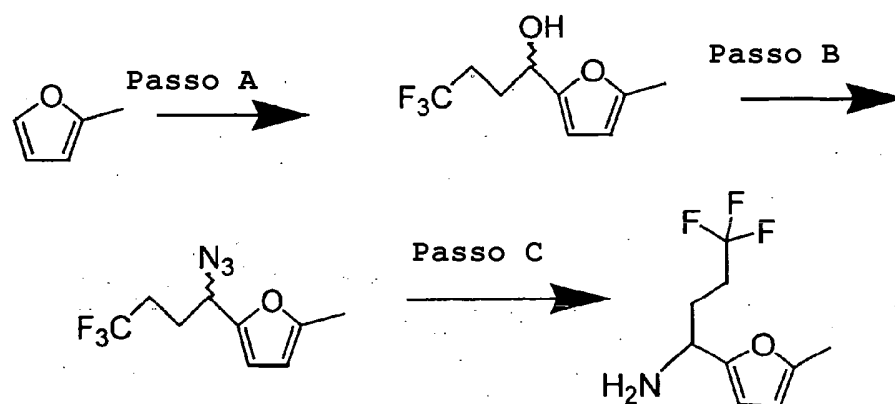
Fez-se reagir o ácido do passo anterior (750 mg) seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.3, Passo B, para produzir 625 mg de produto (80%,  $\text{MH}^+ = 331$ ).

Passo C

Fez-se reagir o produto do passo anterior seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.19, Passo D, para dar 365 mg de produto (53%).

Passo D

Fez-se reagir o produto do passo anterior seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.19, Passo E, para dar o produto de amina ( $\text{MH}^+ = 254$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.25Passo A

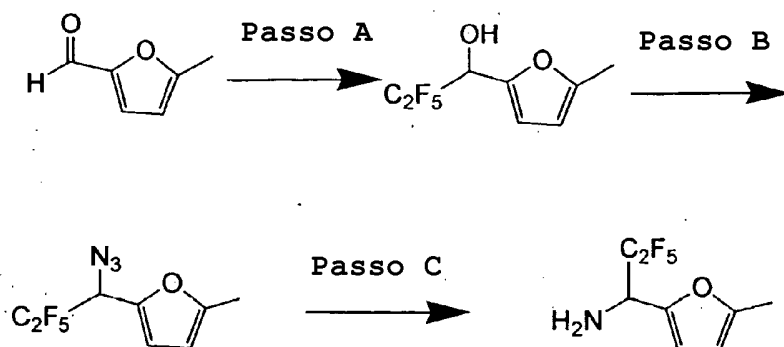
A uma solução de 2-metilfurano (1 g) em éter (30 ml) adicionou-se n-BuLi (5,32 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Aqueceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois levou-se ao refluxo a  $38^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional de novo até  $-78^{\circ}\text{C}$ , quando o furil-lítio foi extinto com trifluorobutiraldeído, e deixou-se agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se cloreto de amónio saturado e extraiu-se com éter. Purificou-se através de cromatografia em coluna "flash" para produzir produto puro (2 g, 80%).

Passo B

A azida foi preparada utilizando o procedimento do Exemplo Preparativo 75.75, Passo B, e o álcool (1 g) do passo anterior e utilizou-se o produto em bruto no Passo C abaixo.

Passo C

A amina foi preparada utilizando o procedimento do Exemplo Preparativo 75.75, Passo C, para produzir 400 mg de um óleo (53%).

EXEMPLO PREPARATIVO 13.26Passo A

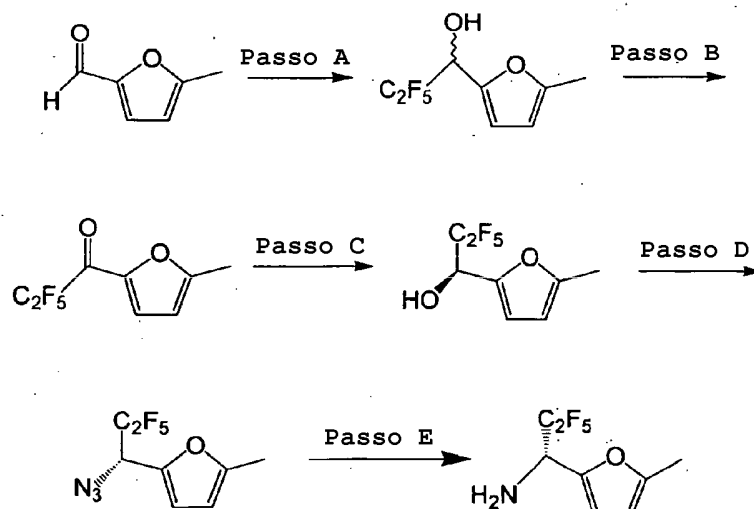
Condensou-se perfluoroiodeto (3,6 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se éter (125 ml) seguido pelo complexo de metil-lítio.brometo de lítio (1,5 M em éter, 18,4 ml). Após 15 min, adicionou-se gota a gota uma solução de 5-metilfuraldeído (2,5 ml) em éter. Aqueceu-se a mistura reaccional até  $-45^{\circ}\text{C}$  e deixou-se agitar durante 2 h. Adicionaram-se cloreto de amónio saturado (30 ml) e água (30 ml) e deixou-se agitar à temperatura ambiente durante 1 h. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 5,86 g de produto (100%).

Passo B

Fez-se reagir o álcool do passo anterior para formar a azida utilizando o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 75.75 Passo B.

Passo C

Fez-se reagir a azida do passo anterior para formar a amina racémica utilizando o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 75.75 Passo C.

EXEMPLO PREPARATIVO 13.27Passo A

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.26, Passo A, preparou-se o álcool (100%).

Passo B

A uma solução do álcool (500 mg) do passo A anterior em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) adicionou-se N-metil-morfolina mono-hidrato (575 mg) e uma quantidade catalítica de perrutenato de tetrapropilamônio (76 mg). Após 3 h, diluiu-se a mistura com hexano (10 ml) e filtrou-se através de um leito de sílica, lavando com hexano: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml). Concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar 350 mg de produto (70,7%).

Passo C

Dissolveu-se a cetona (1,19 g) do passo B em THF (9,5 ml) e arrefeceu-se até 0°C. À solução, adicionou-se uma solução de S-metiloxazaborolidina (1 M em tolueno, 1 ml) seguida por uma solução de borano complexado com dimetilsulfureto (9,5 ml, 2 M em THF). Agitou-se a mistura a 0°C durante 30 min e continuou-se à temperatura ambiente durante 5 h. Arrefeceu-se de novo a mistura até 0°C e à mistura adicionou-se gota a gota metanol (15 ml). Após 30 min, concentrou-se a mistura *in vacuo* para dar um resíduo oleoso.

Dissolveu-se o resíduo em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se com  $\text{HCl}$  1 N, água e salmoura. Secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o material em bruto através de cromatografia em coluna "flash" ( $\text{Hex}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:1) para proporcionar 1,14 g de um óleo (67%).

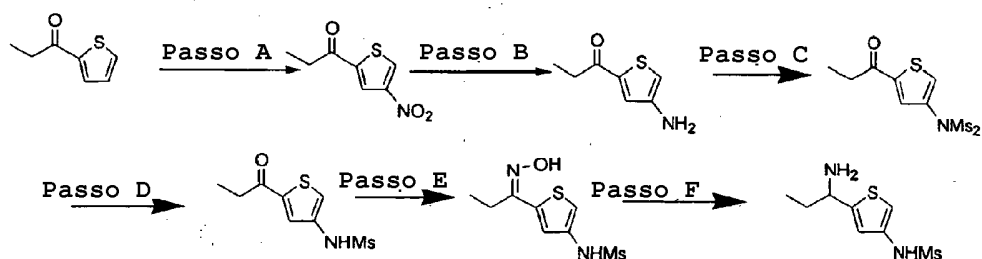
#### Passo D

Fez-se reagir o álcool (1,14 g) do passo anterior para formar a azida utilizando o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 75.75 Passo B.

#### Passo E

Agitou-se a azida (1,11 g) do passo anterior com 10% de  $\text{Pd/C}$  (280 mg) em  $\text{EtOH}$  (40 ml) sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite, concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar 700 mg de produto (70%).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 13.28



#### Passo A

A uma solução agitada de 1-(2-tienil)-1-propanona (3 g) em anidrido acético (6 ml) a  $0^\circ\text{C}$  adicionou-se gota a gota uma solução de ácido nítrico fumante em ácido acético (2 ml em 10 ml). Após 30 min, aqueceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e deixou-se agitar durante 5 h quando um sólido precipitou. Adicionou-se gelo à mistura reaccional e filtrou-se o sólido. Purificou-se o sólido por cromatografia em coluna "flash" ( $\text{Hex}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3:1 e 2:1) para produzir 800 mg de produto desejado (20%).

### Passo B

Reduziu-se o composto de nitro-tiofeno anterior (278 mg) utilizando o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 2, Passo B, para dar 54 mg de produto (23%).

### Passo C

Combinaram-se a amina anterior (395 mg), TEA (1 ml) e cloreto de metanossulfonilo (0,5 ml) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 h. Extinguiu-se a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado (15 ml). Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar o produto (854 mg, 100%).

### Passo D

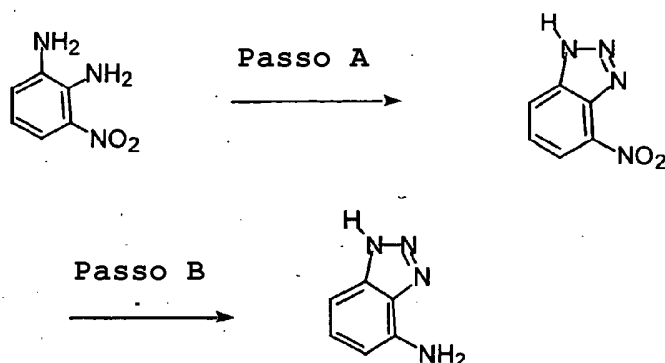
Ao produto anterior (854 mg) em THF (25 ml) adicionou-se gota a gota uma solução de fluoreto de tetrabutylamónio (1 M em THF, 2,8 ml). Agitou-se a mistura de um dia para o outro, depois diluiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), lavou-se com cloreto de amónio e salmoura, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar o produto (2,36 g, >100%).

### Passo E

Fez-se reagir a cetona anterior (2,36 g) através do procedimento descrito no Exemplo Preparativo 88.2, Passo B para produzir 547 mg de produto (86,6%).

### Passo F

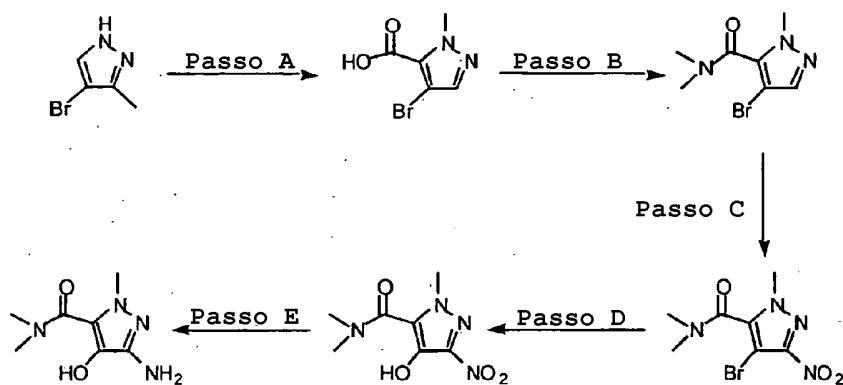
Ao produto do Passo E (310 mg) em dimetoxietano (12 ml) adicionou-se gota a gota uma solução de LAH (1 M em éter, 3,8 ml). Aqueceu-se a mistura ao refluxo de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, adicionou-se  $\text{SiO}_2$  bem como água (1 ml) gota a gota e deixou-se agitar durante 15 min. Filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado *in vacuo*. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia em placa preparativa ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 15:1) para dar o produto de amina (40 mg, 14%).

EXEMPLO PREPARATIVO 14Passo A

Aqueceram-se 3-nitro-1,2-fenilenodiamina (10 g), nitrito de sódio (5,4 g) e ácido acético (20 mL) a 60°C de um dia para o outro, depois concentrou-se *in vacuo*, diluiu-se com água e extraiu-se com EtOAc. O produto precipitou a partir da fase orgânica (5,7 g) como um sólido e utilizou-se directamente no Passo B.

Passo B

Agitou-se o produto do Passo A anterior (2,8 g) com 10% de Pd/C (0,3 g) em MeOH (75 mL) sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e concentrou-se o filtrado *in vacuo*, para dar o produto (2,2 g, MH<sup>+</sup> = 135).

EXEMPLO PREPARATIVO 15



### Passo A

Preparou-se ácido N-metil-4-bromopirazole-3-carboxílico de acordo com métodos conhecidos, ver: Yu. A. M.; Andreeva, M. A.; Perevalov, V. P.; Passoanov, V. I.; Dubrovskaya, V. A.; e Seraya, V. I. em Zh. Obs. Khim. (Revista de Química Geral da URSS) 1982, 52, 2592, e referências aí citadas.

### Passo B

A uma solução de ácido N-metil-4-bromopirazole-3-carboxílico (2,0 g), disponível a partir do Passo A, em 65 mL de DMF anidra adicionou-se hexafluorofosfato de bromotripirrolidíniofosfônio (PyBrOP, 4,60 g), dimetilamina (10 mL, 2,0 M em THF) e di-isopropiletilamina (5,2 mL) a 25°C. Agitou-se a mistura durante 26 h e concentrou-se sob pressão reduzida até se obter um resíduo oleoso. Tratou-se este resíduo com uma solução aquosa de NaOH 1,0 M, e extraiu-se com acetato de etilo (50 mL × 4). Combinaram-se os extractos orgânicos, lavou-se com salmoura e secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A remoção de solventes produziu um óleo, que foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa, por eluição com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (20:1), para dar 1,09 g do produto de amida (48%, MH<sup>+</sup> = 232,0).

### Passo C

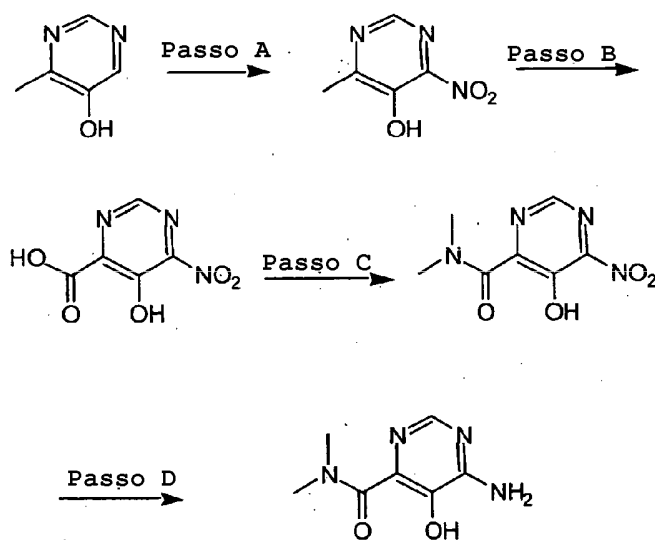
A uma solução da amida (0,67 g), obtida a partir do passo B, em 8 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0°C adicionou-se nitrato de potássio (1,16 g) em pequenas porções. Removeu-se o banho de arrefecimento e aqueceu-se a mistura a 110°C durante 6 h. Após arrefecimento até 25°C, verteu-se a mistura em 80 mL de H<sub>2</sub>O, e utilizaram-se 20 mL adicionais de H<sub>2</sub>O como uma lavagem. Extraíu-se a mistura aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL × 4). Lavaram-se os extractos combinados com salmoura (50 mL), solução aquosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), salmoura (50 mL) e secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A evaporação do solvente deu um óleo, que solidificou em repouso. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia em coluna "flash", por eluição com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (1:0; 50:1 e 40:1). A remoção de solventes proporcionou 0,521 g (65%) do produto como um sólido (MH<sup>+</sup> = 277,1).

#### Passo D

Dissolveu-se o produto (61 mg) obtido do Passo C em 3 mL de THF. A esta solução a  $-78^{\circ}\text{C}$  adicionou-se gota a gota, ao longo da parede interior do balão, uma solução 1,6 M de *n*-butil-lítio em hexano. Após 45 min, adicionou-se uma solução de borato de metilo (0,1 mL) em THF (1,0 mL). Após 1,5 h, adicionou-se à mistura fria uma solução de ácido acético em THF (0,25 mL, 1:10 v/v). Continuou-se a agitação durante 10 min, e adicionou-se uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30% em peso (0,1 mL). Adicionou-se uma porção adicional de solução aquosa de peróxido de hidrogénio (0,05 mL) 20 min mais tarde. Removeu-se o banho de arrefecimento, e agitou-se a mistura a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 36 h. Verteu-se a mistura em 30 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  e extraiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo (30 mL  $\times$  4). Combinaram-se os extractos, lavou-se com salmoura (10 mL), solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  a 5% (10 mL) e salmoura (10 mL). Secou-se a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrou-se sob pressão reduzida até se obter um resíduo, que foi depois purificado por cromatografia de camada fina preparativa por eluição com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (20:1) para dar o produto hidroxilado (5 mg, 10%,  $\text{MH}^+ = 215,3$ ).

#### Passo E

Por tratamento do produto hidroxilado do Passo E com  $\text{H}_2$  sob as condições de 10% de paládio sob carbono em etanol, pode-se obter o composto de hidroxil-amino desejado.

EXEMPLO PREPARATIVO 16Passo A

Seguindo um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 13, Passo C, excepto utilizando o composto conhecido, 4-metil-pirimidin-5-ol, pode-se preparar o produto.

Passo B

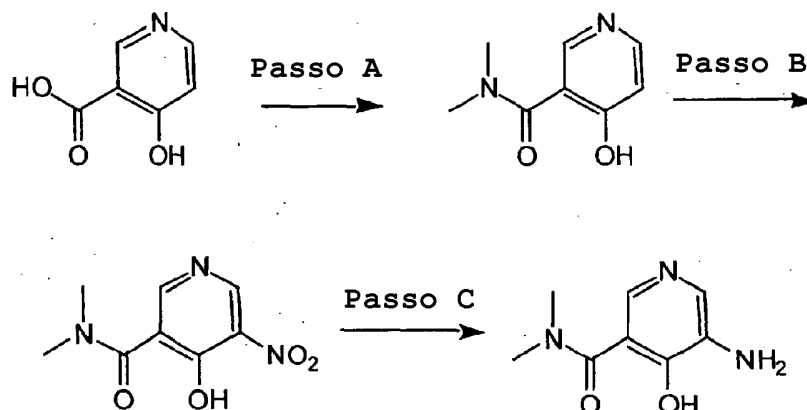
Seguindo um procedimento de oxidação similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 15, Passo A, excepto utilizando o composto do passo A anterior, pode-se preparar o produto.

Passo C

Seguindo um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 11, Passo A, excepto utilizando o composto do passo B anterior, pode-se preparar o produto.

Passo D

Seguindo um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 12, Passo F, excepto utilizando o composto do passo C anterior, pode-se preparar o produto.

EXEMPLO PREPARATIVO 17Passo A

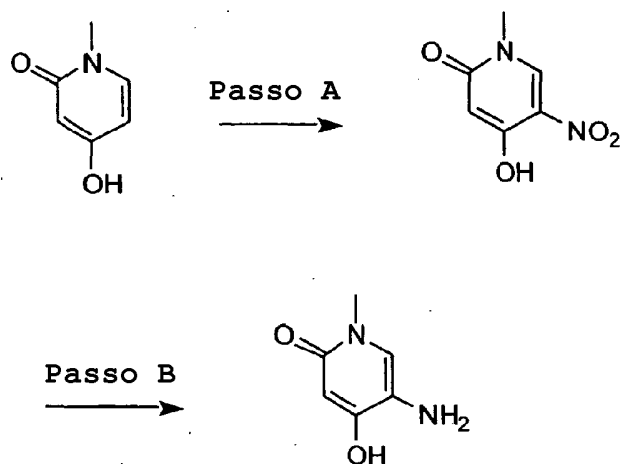
Seguindo um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 11, Passo A, excepto utilizando o ácido 4-hidroxinicotínico conhecido, pode-se preparar o produto.

Passo B

Seguindo um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 13, Passo C, excepto utilizando o composto do passo A anterior, pode-se preparar o produto.

Passo C

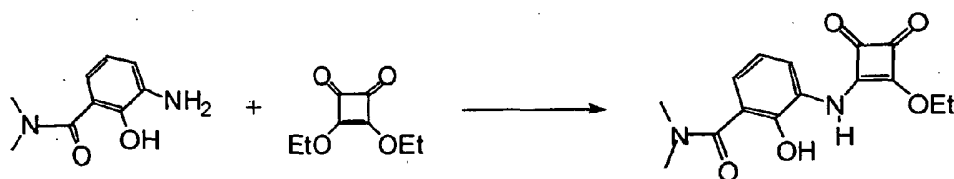
Seguindo um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 12, Passo F, excepto utilizando o composto do passo C anterior, pode-se preparar o produto.

EXEMPLO PREPARATIVO 18Passo A

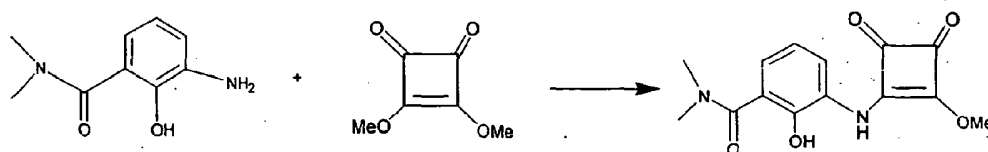
Seguindo um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 13, Passo C, excepto utilizando o composto do passo A anterior, pode-se preparar o produto.

Passo B

Agitando o composto do passo A anterior, um catalisador de Pt ou Pd adequado e EtOH, sob atmosfera de hidrogénio (1-4 atm), pode-se preparar o produto.

EXEMPLO PREPARATIVO 19

Adicionou-se o produto do Exemplo Preparativo 3 (14,6 g) dissolvido em EtOH absoluto (100 mL), gota a gota durante 4 horas, a uma solução etanólica (100 mL) agitada de dietilesquarato (19 mL, 128 mmol). Após 5 dias, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna (sílica gel, 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar o produto (65%, MH<sup>+</sup> = 305, p.f. = 178,6°C).

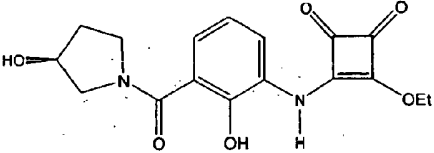
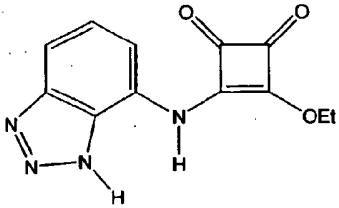
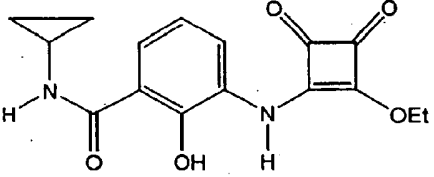
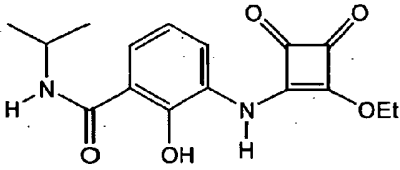
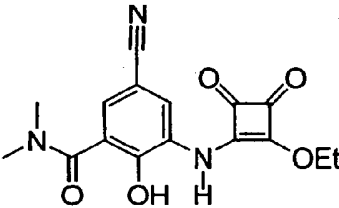
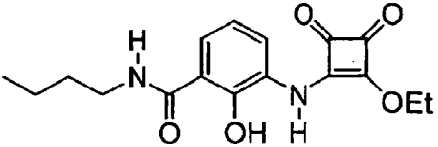
EXEMPLO PREPARATIVO 19.1

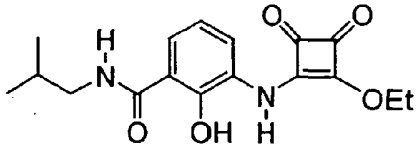
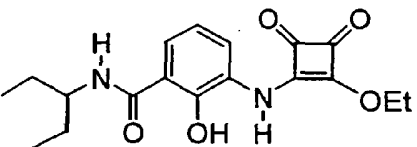
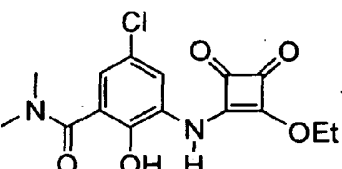
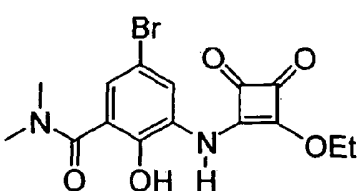
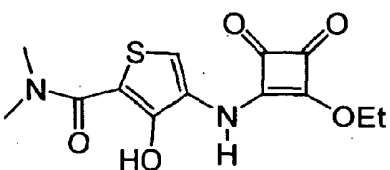
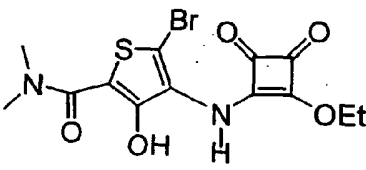
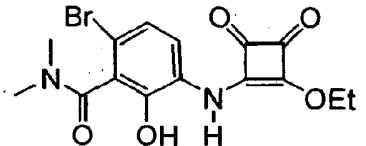
Agitaram-se a amina do Exemplo Preparativo 3 (5 g) e dimetilesquarato (3,95 g) em MeOH de um dia para o outro. Filtrou-se o produto precipitado para dar 6,32 g de sólido (78%,  $MH^+ = 291,1$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 20-23.14

Seguindo os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 19 mas utilizando a amina do Exemplo Preparativo indicado na Tabela abaixo, obtiveram-se os intermediários de ciclobutenodiona.

Ex. Prep.	Amina do Ex. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. $MH^+$
20	4		1. 85% 2. 333
21	11		1. 44% 2. 319
21.1	6		1. 9% 2. 291

Ex. Prep.	Amina do Ex. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
22	2		1. 38% 2. 347
23	14		1. 51% 2. 259
23.1	10.1		1. 62% 2. 317
23.2	10.2		1. 61% 2. 319
23.3	12		1. 40% 2. 330
23.4	10.3		1. 42% 2. 333

Ex. Prep.	Amina do Ex. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
23.5	10.4		1. 40% 2. 333
23.6	10.5		1. 37% 2. 347
23.7	13.2		1. 39% 2. 339
23.8	13.1		1. 42% 2. 383/385
23.9	13.19		1. 51% 2. 311
23.10	13.20		1. 67% 2. 389, 1, 390
23.11	13.3		1. 52% 2. 383/385

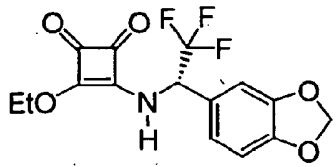
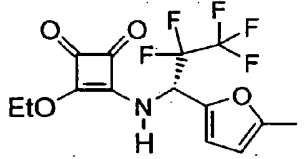
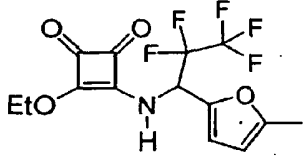
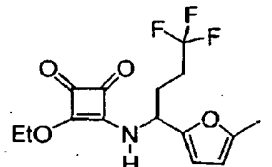
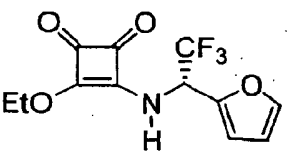
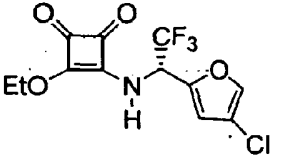
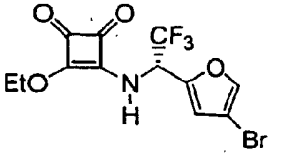


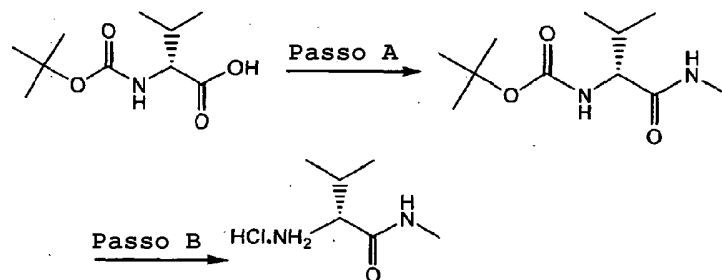
Ex. Prep.	Amina do Ex. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
23.12	13.21		1. 76% 2. 325,1
23.13	13.22		1. 54%
23.14	13.23		1. 62% 2. 378

#### EXEMPLO PREPARATIVO 23.16-23.24

Seguindo os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 19 mas utilizando a amina do Exemplo Preparativo indicado na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos intermediários de ciclobutenodiona.

Ex. Prep.	Amina do Ex. Prep.	Produto	Rendimento (%)
23.16	13.11		91%
23.17	13.12		81%

Ex. Prep.	Amina do Ex. Prep.	Produto	Rendimento (%)
23.18	13.17		47%
23.19	13.27		21%
23.20	13.26		10%
23.21	13.25		49%
23.22	13.13		80%
23.23	13.15		63%
23.24	13.16		64%

EXEMPLO PREPARATIVO 24Passo A

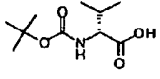
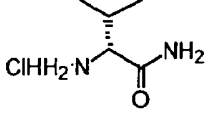
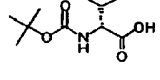
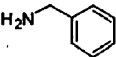
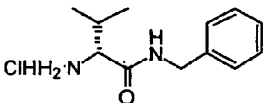
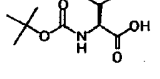
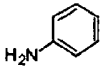
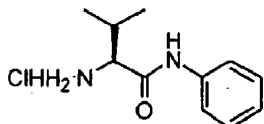
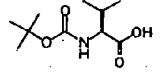
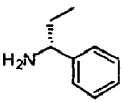
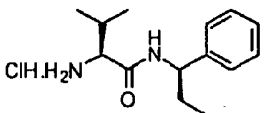
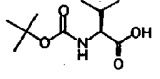
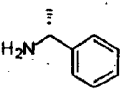
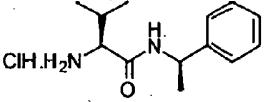
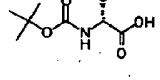
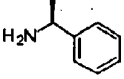
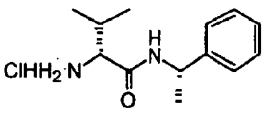
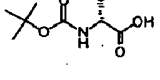
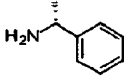
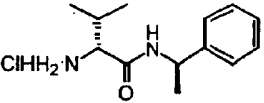
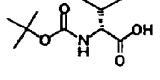
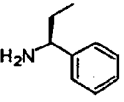
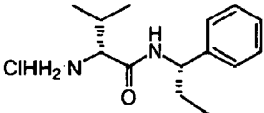
A uma solução de aminoácido *N*-protegido (1,5 g, 6,9 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) à temperatura ambiente, adicionaram-se DIPEA (3,6 mL, 20,7 mmol) e PyBrOP (3,4 g, 6,9 mmol) seguidos por  $\text{MeNH}_2$  (6,9 mL, 13,8 mmol, 2,0 M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Agitou-se a solução resultante durante 18 h à temperatura ambiente (até a análise de TLC considerar que a reação estava completa). Lavou-se a mistura resultante sequencialmente com ácido cítrico a 10% (3 × 20 mL),  $\text{NaHCO}_3$  sat. aq. (3 × 20 mL) e salmoura (3 × 20 mL). Secou-se a fase orgânica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia "flash" por eluição com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (40:1) para proporcionar 1,0 g (63% de rendimento) de um sólido.

Passo B

A um balão de fundo redondo carregado com a amida *N*-protegida (1,0 g, 4,35 mmol) (a partir do Passo A) adicionou-se HCl 4 N/dioxano (10 mL) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 h. Diluiu-se a mistura com  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) e concentrou-se sob pressão reduzida. Tratou-se o produto em bruto com  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 20 mL) e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar 0,72 g (~100% de rendimento) de produto em bruto como o sal de HCl. Tomou-se este material sem mais purificação ou caracterização.

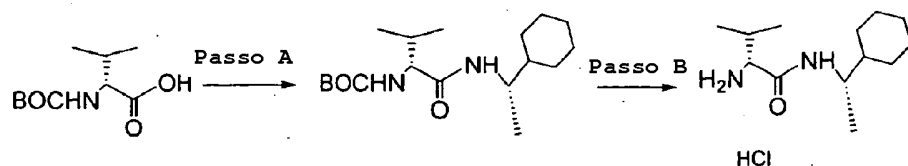
EXEMPLOS PREPARATIVOS 25-33.1

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 24 mas utilizando os aminoácidos *N*-protegidos e aminas disponíveis comercialmente na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de cloridrato de amina.

Prep.	Aminoácido	Ex. Amina	Produto	1. Rendimento (%)
25		NH <sub>3</sub>		1. 70%
26				1. 71%
27				1. 66%
28				1. 65%
29				1. 90%
30				1. 68%
31				1. 68%
32				1. 97%

Prep.	Aminoácido	Ex. Amina	Produto	1. Rendimento (%)
33				1. 97%
33.1				1. 20%

### EXEMPLO PREPARATIVO 33.2



#### Passo A

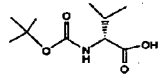
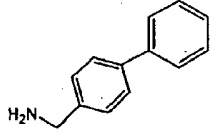
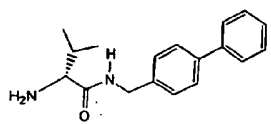
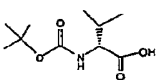
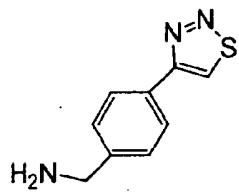
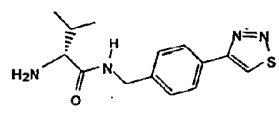
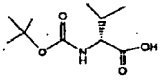
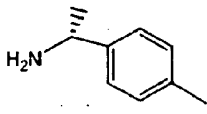
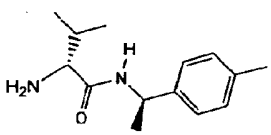
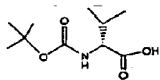
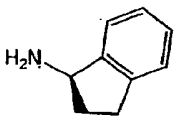
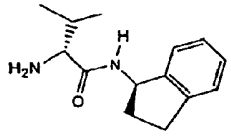
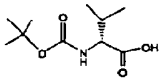
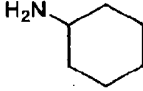
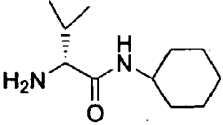
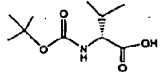
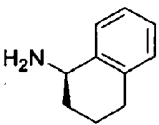
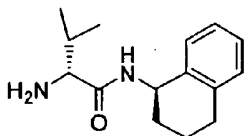
Suspenderam-se BOC-valina (45 mg) e PS-carbodi-imida (200 mg) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml). Após adição da solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -amina (0,138 N, 1 ml), agitou-se a mistura de um dia para o outro. Filtrou-se a solução e lavou-se a resina com mais  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e concentrou-se o filtrado *in vacuo* para produzir o produto, que foi utilizado directamente no Passo B.

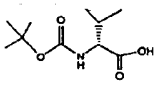
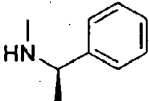
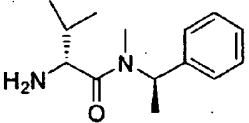
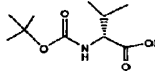
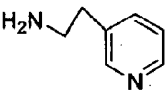
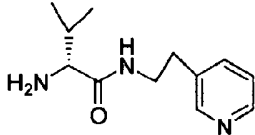
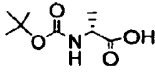
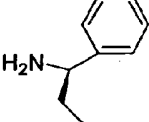
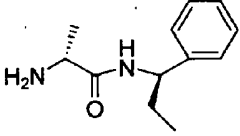
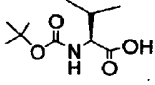
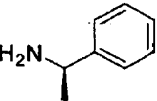
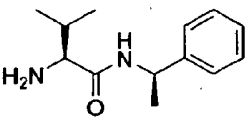
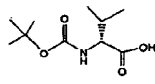
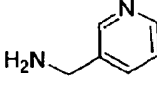
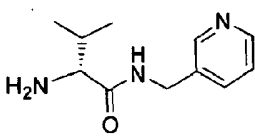
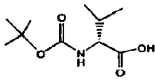
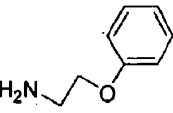
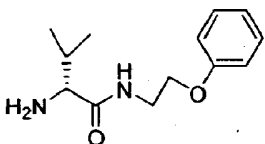
#### Passo B

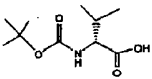
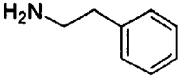
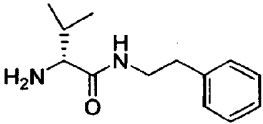
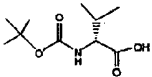
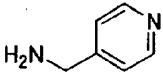
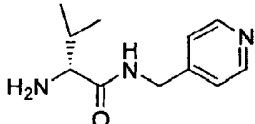
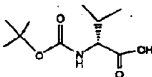
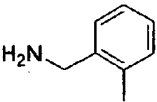
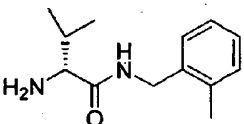
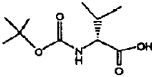
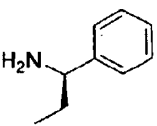
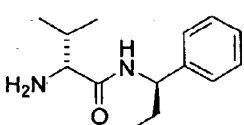
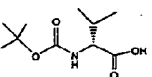
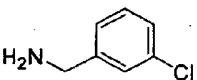
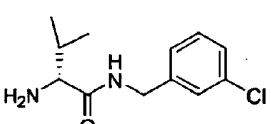
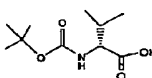
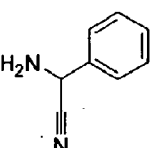
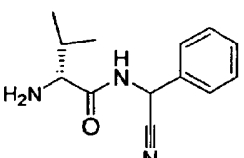
Dissolveu-se o material em bruto do Passo A em HCl 4 N/dioxano (2,5 ml) e agitou-se durante 2 h. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* para produzir o cloridrato de amina desejado, que foi utilizado directamente no passo seguinte.

### EXEMPLOS PREPARATIVOS 33.3-33.47

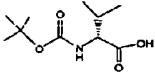
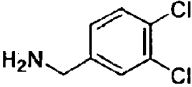
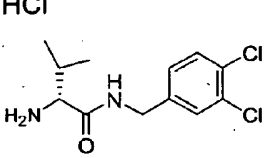
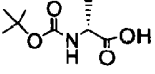
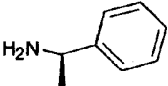
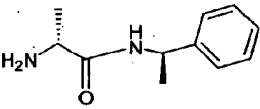
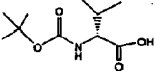
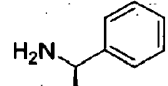
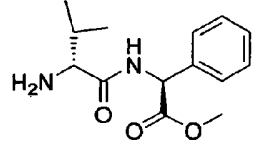
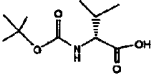
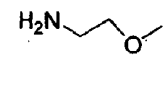
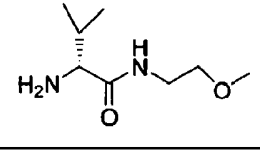
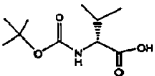
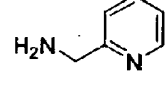
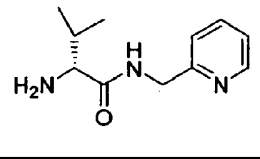
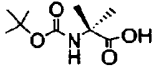
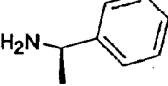
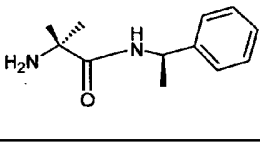
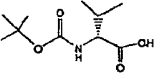
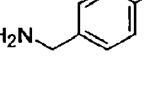
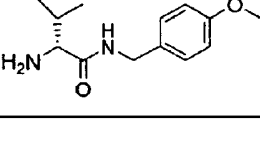
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33.2 mas utilizando os aminoácidos N-protegidos disponíveis comercialmente na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de cloridrato de amina.

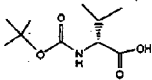
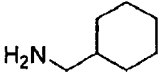
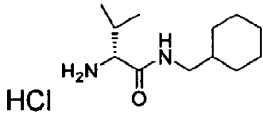
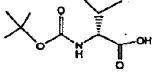
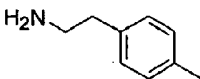
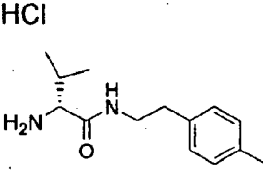
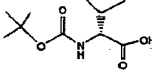
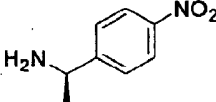
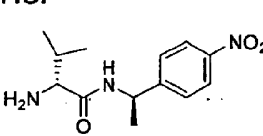
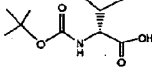
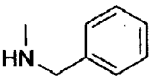
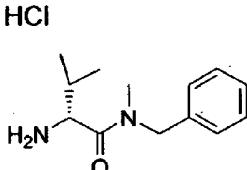
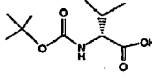
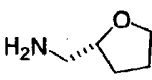
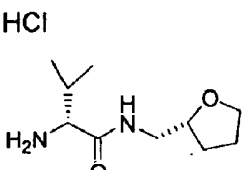
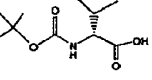
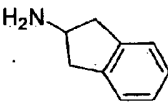
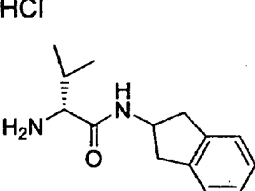
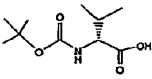
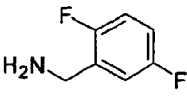
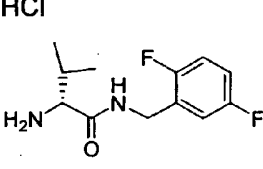
Ex. Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.3			HCl 
33.4			HCl 
33.5			HCl 
33.6			HCl 
33.7			HCl 
33.8			HCl 

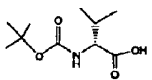
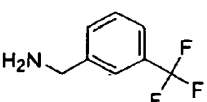
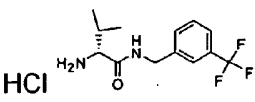
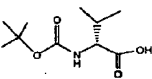
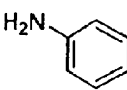
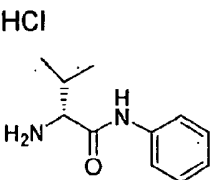
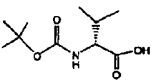
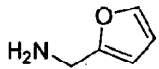
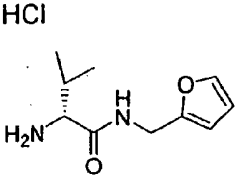
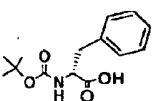
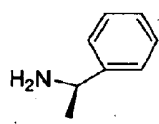
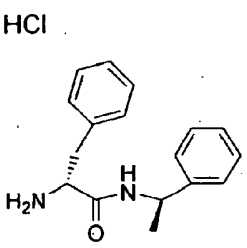
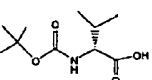
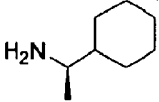
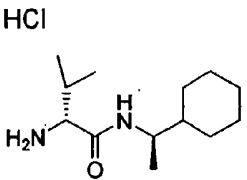
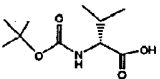
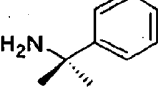
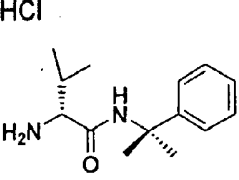
Ex. Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.9			HCl 
33.10			HCl 
33.11			HCl 
33.12			HCl 
33.13			HCl 
33.14			HCl 

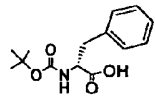
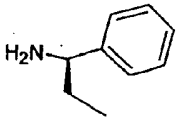
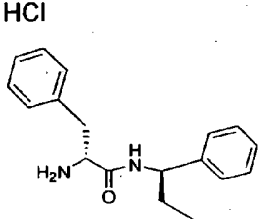
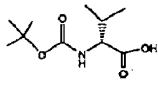
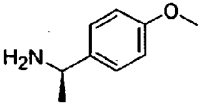
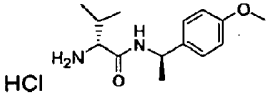
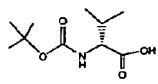
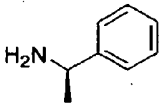
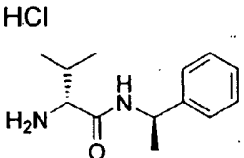
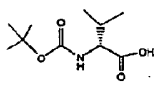
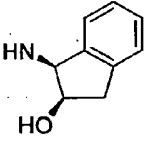
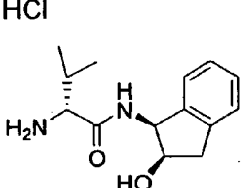
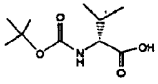
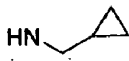
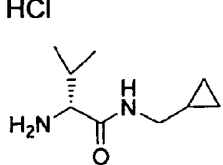
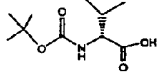
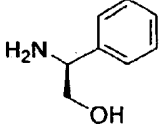
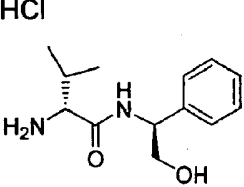
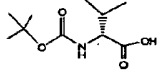
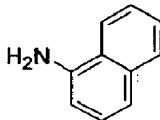
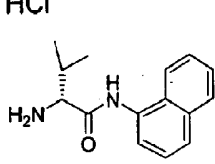
Ex. Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.15			HCl 
33.16			HCl 
33.17			HCl 
33.18			HCl 
19			HCl 
33.20			HCl 

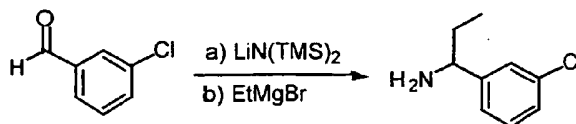


Ex. Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.21			HCl 
33.22			HCl 
33.23			HCl 
33.24			HCl 
33.25			HCl 
33.26			HCl 
33.27			HCl 

Ex. Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.28			
33.29			
33.30			
33.31			
33.32			
33.33			
33.34			

Ex. Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.35			
33.36			
33.37			
33.38			
33.39			
33.40			

Ex. Prep.	Aminoácido	Amina	Produto
33.41			HCl 
33.42			HCl 
33.43			HCl 
33.44			HCl 
33.45			HCl 
33.46			HCl 
33.47			HCl 

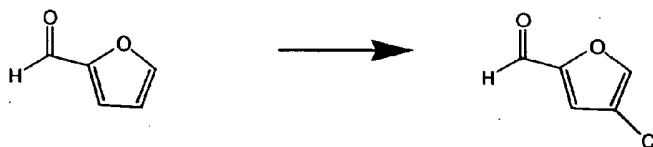
Exemplo Preparativo 34

A uma solução de 3-clorobenzaldeído (2,0 g, 14,2 mmol) em THF (5 mL) a 0°C adicionou-se gota a gota  $\text{LiN(TMS)}_2$  (17,0 mL, 1,0 M em THF) e agitou-se a solução resultante durante 20 min. Adicionou-se gota a gota  $\text{EtMgBr}$  (6,0 mL, 3,0 M em  $\text{Et}_2\text{O}$ ) e levou-se a mistura ao refluxo durante 24 h. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, verteu-se em  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aquoso saturado (50 mL), e depois extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 50 volumes). Combinaram-se as fases orgânicas e concentrou-se sob pressão reduzida.

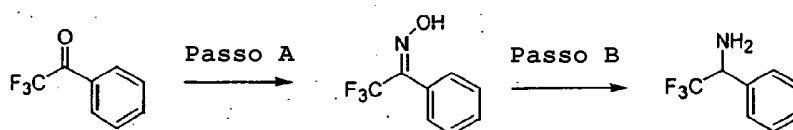
Agitou-se o resíduo em bruto com  $\text{HCl}$  3 M (25 mL) durante 30 min, e extraiu-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 15 mL) e rejeitaram-se as fases orgânicas. Arrefeceu-se a fase aquosa até 0°C e tratou-se com peletes de  $\text{NaOH}$  sólido até se atingir  $\text{pH} = 10$ . Extraíu-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 15 mL) e combinaram-se as fases orgânicas. Lavou-se a fase orgânica com salmoura (1 × 25 mL), secou-se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar 1,6 g (66% de rendimento) da amina em bruto como um óleo ( $\text{MH}^+ = 170$ ). Determinou-se que este material era >90% puro e utilizou-se sem mais purificação.

EXEMPLO PREPARATIVO 34.1

Combinaram-se o aldeído (3,5 g) e  $\text{HCl}$  conc. (20 mL) e agitou-se de um dia para o outro a 40°C. Verteu-se a mistura reaccional em água fria e extraiu-se com éter, lavou-se com  $\text{NaHCO}_3$  sat. e salmoura, secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 1,76 g de produto (55%).

EXEMPLO PREPARATIVO 34.2

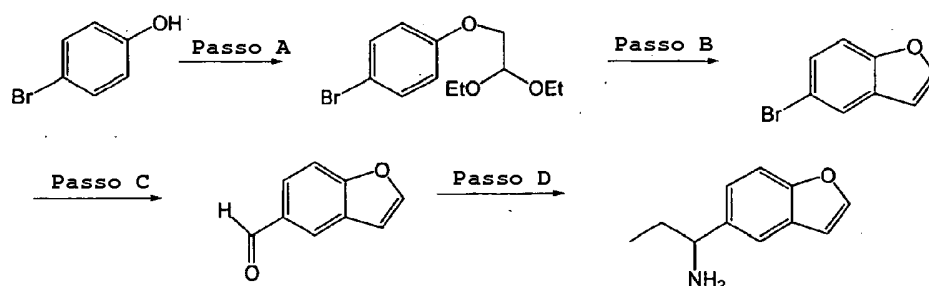
Fez-se borbulhar cloro em 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $10^\circ\text{C}$ . Carregou-se o aldeído (3,73 ml) com 50 ml de  $\text{CHCl}_3$  e depois arrefeceu-se até  $0^\circ\text{C}$ . Adicionou-se  $\text{AlCl}_3$  em porções, seguido pela solução de cloro e deixou-se agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Verteu-se a mistura reaccional em 150 ml de gelo e 50 ml de  $\text{HCl}$  3 N e agitou-se durante 30 min. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto em bruto através de cromatografia em coluna "flash" (Hex/EtOAc 40/1) para dar 1,5 g de produto puro.

EXEMPLO PREPARATIVO 34.3Passo A

Fez-se reagir a cetona (3,25 g) seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 88.2, Passo B, para dar a oxima (3,5 g, 99%).

Passo B

Agitou-se o produto do Passo A (1,2 g) com  $\text{AcOH}$  (3 ml) e  $\text{Pd/C}$  (10%, 300 mg) em  $\text{EtOH}$  (40 ml) sob uma atmosfera de hidrogénio de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e concentrou-se o filtrado *in vacuo*. Dissolveu-se o material em bruto em éter e lavou-se com  $\text{NaOH}$  2 N, lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto (960 mg, 86%).

EXEMPLO PREPARATIVO 34.4Passo A

A uma suspensão de NaH (1,45 g) em DMF (25 ml) sob uma atmosfera de azoto adicionou-se *p*-bromofenol (5 g) a 0°C. Após agitação durante 20 min, adicionou-se BrCH<sub>2</sub>CH(OEt)<sub>2</sub> (5,3 ml) e aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo de um dia para o outro. Arrefeceu-se a solução e verteu-se em gelo-água (80 ml) e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase de éter com NaOH 1 N e salmoura, secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 8,4 g de produto em bruto (100%).

Passo B

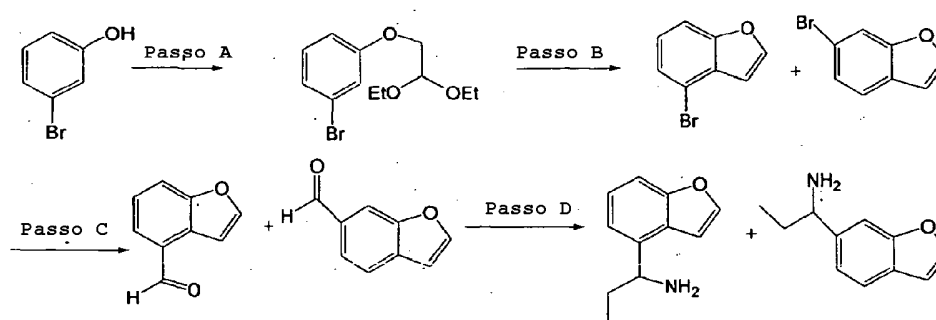
A uma solução do produto do Passo A (8,4 g) em benzeno (50 ml) adicionou-se ácido polifosfórico (10 g). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 4 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional até 0°C e verteu-se em gelo-água (80 ml) e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase de éter com bicarbonato de sódio saturado e salmoura, secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 4,9 g de produto em bruto (85%).

Passo C

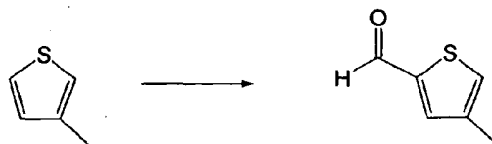
A uma solução do produto do Passo B (2 g) em éter (20 ml) a -78°C adicionou-se gota a gota *t*-BuLi. Após agitação durante 20 min, adicionou-se gota a gota DMF (950 mg) e agitou-se a mistura a -25°C durante 3 h e depois aqueceu-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se cloreto de amónio saturado e extraiu-se a solução com éter. Lavou-se a fase de éter com salmoura, secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 980 mg de produto em bruto (67%).

Passo D

A uma solução de aldeído (400 g) em éter (10 ml) adicionou-se  $\text{LiN}(\text{TMS})_2$  (1 M em THF, 3,3 ml) a 0°C gota a gota. Agitou-se a solução a 0°C durante 30 min e adicionou-se gota a gota  $\text{EtMgBr}$  (3 M em THF, 1,83 ml). Levou-se a mistura reaccional ao refluxo de um dia para o outro, arrefeceu-se até 0°C, extinguiu-se com cloreto de amónio saturado e extraiu-se com éter. Agitou-se o éter com  $\text{HCl}$  3 N (20 ml), depois basificou-se a fase aquosa com peletes de  $\text{NaOH}$  e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase de éter com salmoura, secou-se com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 220 mg de produto (46%).

EXEMPLO PREPARATIVO 34.5

Seguindo os procedimentos apresentados no Exemplo Preparativo 34.4 Passos A a D, mas utilizando m-bromofenol (8 g), formaram-se ambas as aminas e separaram-se por cromatografia em placa preparativa (63-65%,  $\text{MH}^+ = 175$ ).

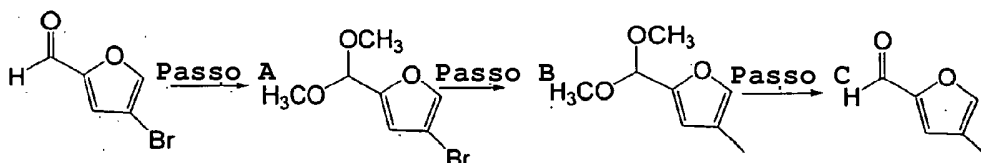
EXEMPLO PREPARATIVO 34.6

A uma solução de 3-metil-tiofeno (5 g) em éter (50 ml) adicionou-se gota a gota uma solução de  $n\text{-BuLi}$  (1,6 M em hexano, 32 ml). Agitou-se a mistura durante 1,5 h à temperatura ambiente. Adicionou-se depois DMF (5,1 ml) e deixou-se agitar de um dia para o outro. Verteu-se a mistura



em cloreto de amônio saturado e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase de éter com salmoura, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto em bruto através de cromatografia em coluna "flash" ( $\text{EtOAc/Hex}$  20:1) para proporcionar 5,27 g de um óleo (84%).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 34.7



##### Passo A

A uma solução de 4-bromo-2-furaldeído (4 g) e MeOH (75 ml) adicionou-se ortoformato de trimetilo (3,8 ml) e uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico (195 mg) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 3,5 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional e adicionou-se carbonato de potássio. Filtrou-se a mistura através de um leito de sílica gel. Concentrou-se o filtrado *in vacuo*, dissolveu-se em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e filtrou-se. Concentrou-se outra vez o filtrado *in vacuo* para dar 4,03 g de produto (80%).

##### Passo B

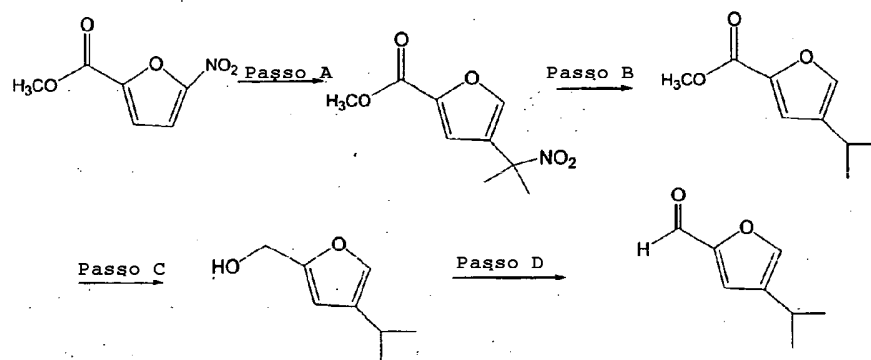
A uma solução do produto do Passo A (2,02 g) em THF (80 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  adicionou-se gota a gota uma solução de *n*-BuLi (2,5 M em hexanos, 4,4 ml) e agitou-se durante 1,5 h. Adicionou-se uma solução de iodometano (1,7 ml) e deixou-se agitar durante 2,5 h a  $-60^\circ\text{C}$ . Removeu-se o banho de arrefecimento e adicionou-se cloreto de amônio saturado e deixou-se agitar durante 10 min. Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar 1,34 g de produto em bruto.

##### Passo C

Dissolveu-se o produto do Passo B (1,43 g) em acetona (50 ml) e tratou-se com uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico (80 mg). Aqueceu-se a mistura ao refluxo

durante 2 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional e adicionou-se carbonato de potássio sólido. Filtrou-se a mistura através de um leito de sílica gel e concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar 1,246 g de produto em bruto.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 34.8



#### Passo A

A uma solução agitada de t-butóxido de potássio (2,5 g) em HMPA (20 ml) adicionou-se gota a gota 2-nitropropano (2 ml). Após 5 min, adicionou-se à mistura uma solução de 5-nitro-2-furoato de metilo (3,2 g) em HMPA (8 ml) e agitou-se durante 16 h. Adicionou-se água e extraiu-se a mistura aquosa com EtOAc. Lavou-se a fase de EtOAc com água, secou-se com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o material em bruto por cromatografia em coluna "flash" (Hex/EtOAc, 6:1) para produzir 3,6 g de produto (90%).

#### Passo B

A uma solução do produto do Passo A (3,6 g) em tolueno (16 ml) adicionou-se hidreto de tributilestano (5,4 ml) seguido por AIBN (555 mg). Aqueceu-se a mistura até 85°C durante 3,5 h. Após arrefecimento, separou-se a mistura por cromatografia em coluna "flash" (Hex/EtOAc, 7:1) para proporcionar 2,06 g de produto (73%).

#### Passo C

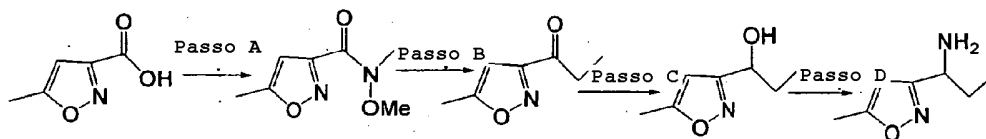
A uma solução de produto do passo B (2,05 g) em THF (60 ml) a 0°C adicionou-se uma solução de LAH (1 M em éter, 12,8 ml). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente

durante 30 min. Adicionaram-se água e NaOH 1 M até se formar um precipitado, diluiu-se com EtOAc, agitou-se durante 30 min e depois filtrou-se através de um leito de celite. Concentrou-se o filtrado orgânico *in vacuo* para dar 1,56 g de produto (93%).

#### Passo D

A uma solução de produto do passo C (2,15 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) adicionou-se oxidante de Dess-Martin (7,26 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 ml) e agitou-se durante 30 min. Diluiu-se a mistura com éter (200 ml). Lavou-se a fase orgânica com NaOH 1 N, água e salmoura, secou-se com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar um óleo e um sólido. Extraíu-se o material com éter e filtrou-se. Algum sólido cristalizou a partir do filtrado, filtrou-se outra vez e concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar 2,19 g de produto.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 34.9



#### Passo A

A uma solução de ácido carboxílico (5 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 ml) a  $0^\circ\text{C}$  adicionou-se  $\text{N}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3\cdot\text{HCl}$  (11,5 g), DEC (15,1 g), HOBT (5,3 g) e NMM (43 ml), e agitou-se durante 14 h. Diluiu-se a mistura com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) e lavou-se a fase orgânica com HCl a 10%, bicarbonato de sódio saturado e salmoura, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar 5,74 g de produto em bruto (85%).

#### Passo B

A uma solução de iodoetano (0,56 ml) em éter (5 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  adicionou-se gota a gota uma solução de t-BuLi (1,7 M em pentano, 8,3 ml). Aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente durante 1 h e transferiu-se para um balão de fundo redondo de 100 ml carregado com o produto do Passo A (1 g) em THF (12 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Agitou-se a mistura a  $-78^\circ\text{C}$  durante

1 h e a 0°C durante 2 h adicionais. Adicionou-se gota a gota HCl 1 M seguido por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar 620 mg de produto (76%).

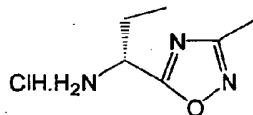
#### Passo C

A uma solução do produto do Passo B (620 mg) em THF/MeOH (10:1) a 0°C adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (250 mg) numa porção. Agitou-se a mistura de um dia para o outro a 0°C, concentrou-se *in vacuo* e dissolveu-se o material em bruto em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se com NaOH 1 N e salmoura, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar 510 mg de produto.

#### Passo D

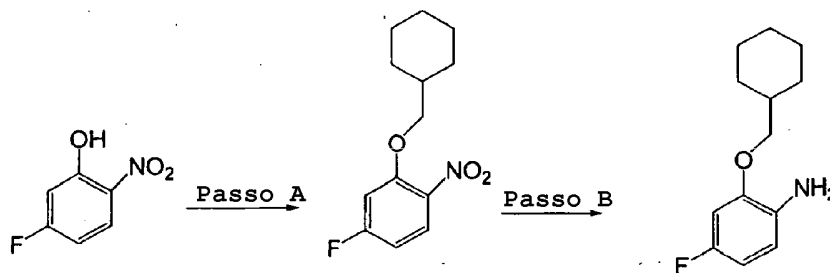
Fez-se reagir o material anterior segundo os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 75.75, Passos B e C, para produzir 170 mg de produto de amina (28%).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 34.10



A amina anterior foi preparada de modo análogo aos procedimentos descritos na Patente W096/22997 pp. 56, mas utilizando etilglicina em vez de benzilglicina no acoplamento de DCC.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 34.11



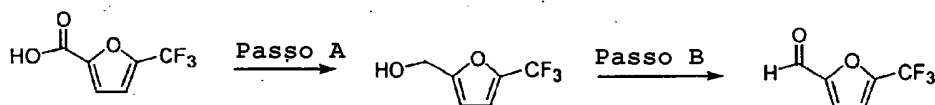
### Passo A

Ao composto de nitro (3,14 g) e ciclo-hexilmetanol (1,14 g) em THF (50 ml) adicionou-se  $\text{PPH}_3$  (4,72 g) e arrefeceu-se até  $0^\circ\text{C}$ . Adicionou-se gota a gota azadicarboxilato de di-isopropilo (3,15 ml) e deixou-se agitar de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e purificou-se através de cromatografia em coluna "flash" (Hex/EtOAc, 30:1) para dar o produto (3,3 g), que foi levado directamente para o passo seguinte.

### Passo B

Ao produto do Passo A (3,3 g) em EtOH (50 ml) adicionou-se 10% de Pd/C (1,7 g) sob uma atmosfera de hidrogénio a 55 psi e deixou-se agitar de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e concentrou-se *in vacuo* para dar 3,2 g de produto.

### EXEMPLO PREPARATIVO 34.12



### Passo A

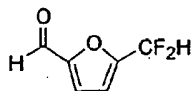
Adicionou-se uma solução de ácido (2 g) em éter (20 ml) gota a gota a uma suspensão de  $\text{LiAlH}_4$  (350 mg) em éter (15 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Levou-se a solução ao refluxo durante 3 h e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se KOH a 5% e filtrou-se a mistura reaccional, extraiu-se com éter, secou-se com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto (1,46 g, 79%,  $\text{MH}^+ = 166$ ).

### Passo B

A uma solução de álcool do passo anterior (1,46 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à temperatura ambiente adicionou-se reagente de Dess-Martin (5,6 g) em porções e uma gota de água e deixou-se agitar durante o fim-de-semana à temperatura ambiente. Adicionou-se  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  a 10% e agitou-se durante 20 min,

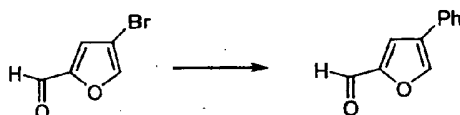
extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavou-se com bicarbonato de sódio saturado, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar 1,1 g de produto (76%).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 34.13



O composto anterior foi preparado de acordo com o procedimento descrito na patente EP 0 555 153 A1.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 34.14

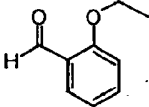
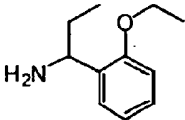
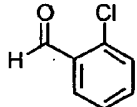
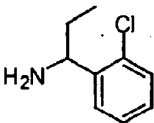
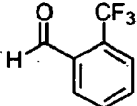
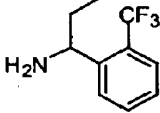
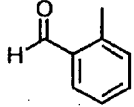
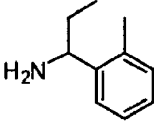
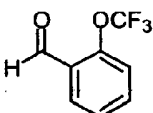
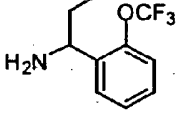
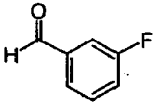
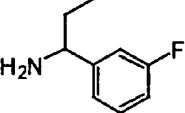
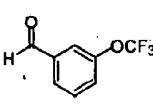
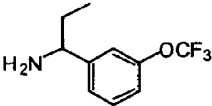
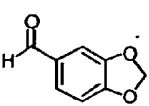
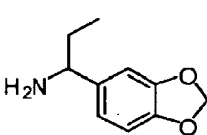


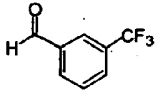
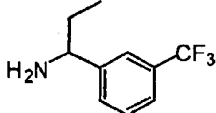
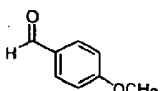
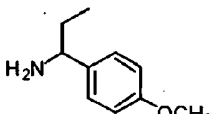
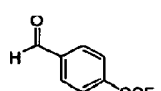
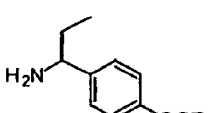
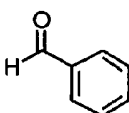
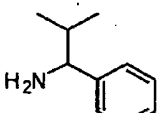
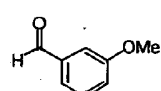
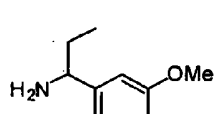
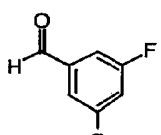
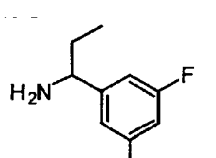
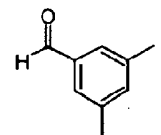
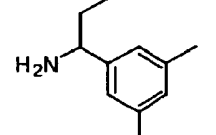
Fez-se reagir o aldeído (500 mg) do passo anterior seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.4, Passo A, para produzir 372 mg de produto (76%).

#### EXEMPLOS PREPARATIVOS 35-51.20

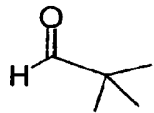
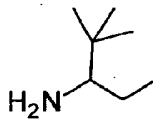
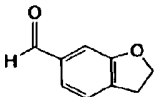
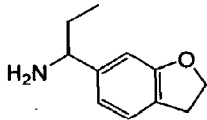
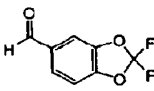
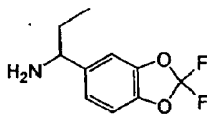
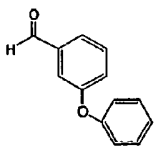
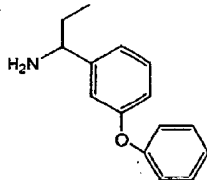
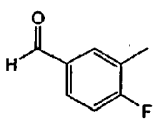
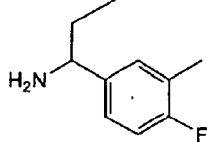
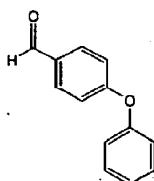
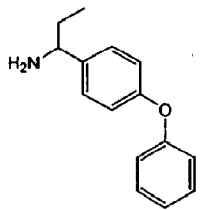
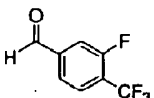
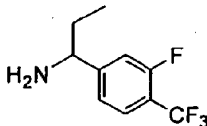
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 34 mas utilizando os aldeídos disponíveis comercialmente e os reagentes de Grignard listados na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de amina abaixo.

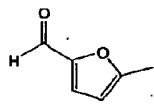

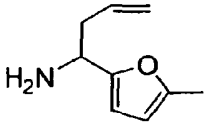
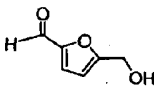
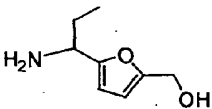
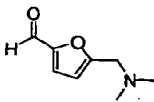
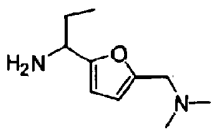
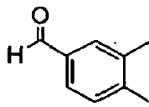
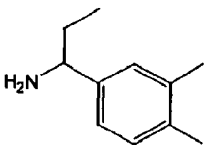
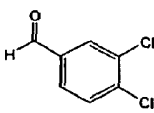
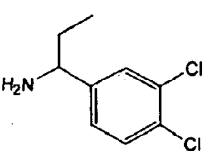
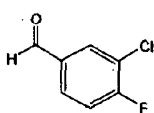
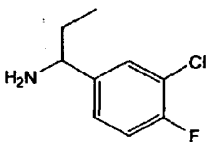
Ex. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	1. Rendimento (%) 2. $\text{MH}^+$
35		$\text{EtMgBr}$		1. 65% 2. 154

Ex. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
36		EtMgBr		1. 75% 2. 180
37		EtMgBr		1. 78% 2. 170
38		EtMgBr		1. 34% 2. 204
39		EtMgBr		1. 68% 2. 150
40		EtMgBr		1. 40% 2. 220
41		EtMgBr		1. 73% 2. 154
42		EtMgBr		1. 52% 2. 220
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180

Ex. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
44		EtMgBr		1. 20% 2. 204
45		EtMgBr		1. 80% 2. 166
46		EtMgBr		1. 35% 2. 220
47		<i>i</i> -PrMgBr		1. 20% 2. 150
48		EtMgBr		1. 77% 2. [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 149
49		EtMgBr		1. 77% 2. 172
50		EtMgBr		1. 78% 2. [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 147



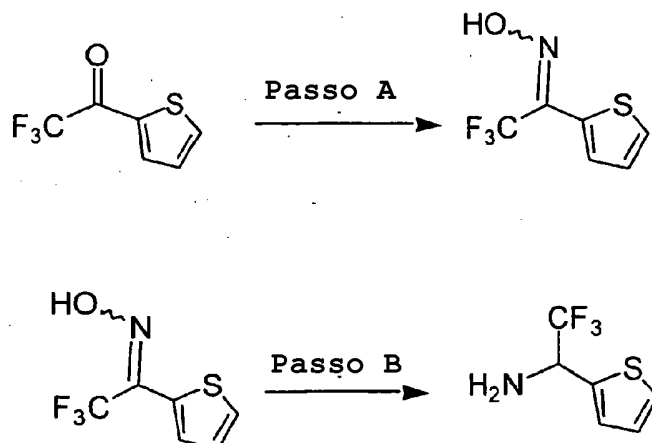
Ex. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
51		EtLi		1. 10% 2. 116
51.2		EtMgBr		1. 37% 2. 161
51.3		EtMgBr		1. 63% 2. 216
51.4		EtMgBr		1. 71% 2. 228
51.5		EtMgBr		1. 89% 2. 168
51.6		EtMgBr		1. 20% 2. 228
51.8		EtMgBr		1. 36% 2. 222

Ex. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
51.10				1. 95% 2. 152.1
51.11		EtMgBr		1. 61% 2. 138.1 MH <sup>+</sup> -H <sub>2</sub> O
51.12		EtMgBr		1. 70% 2. 184.1
51.18		EtMgBr		1. 42% 2. 147 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
51.19		EtMgBr		1. 67% 2. 204
51.20		EtMgBr		1. 33% 2. 188

#### EXEMPLOS PREPARATIVOS 51.25-51.31

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 34 mas utilizando os aldeídos disponíveis comercialmente e os reagentes de Grignard listados na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de amina.

Ex. Prep.	Aldeído	Reagente de Grignard	Amina	Rendimento (%)
51.25		EtMgBr		20%
51.26				77%
51.27	(34.2) 	EtMgBr		51%
51.28	(78.1) 			56%
51.29	(78.1) 			54%
51.30	(34.12) 	EtMgBr		80%
51.31				10%

EXEMPLO PREPARATIVO 52Passo A

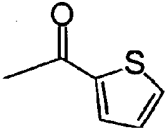
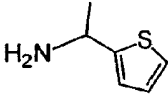
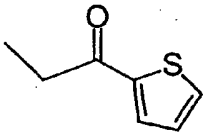
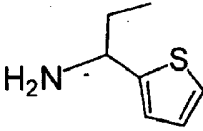
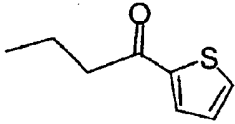
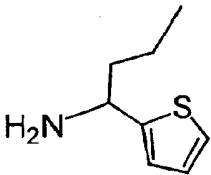
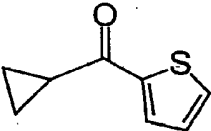
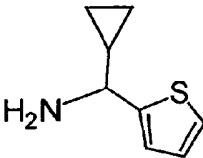
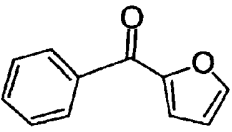
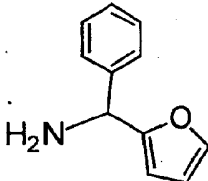
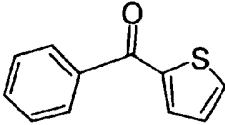
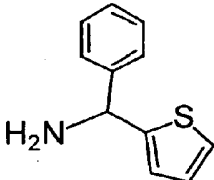
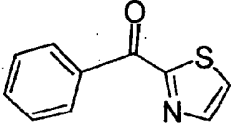
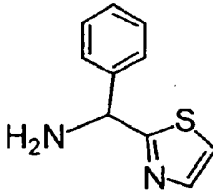
Agitou-se uma mistura de 2-(trifluoroacetil)tiofeno (2 mL, 15,6 mmol), cloridrato de hidroxilamina (2,2 g, 2 eq), di-isopropiletilamina (5,5 mL, 2 eq) e MeOH (50 mL) ao refluxo durante 48-72 h, e depois concentrou-se *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo com EtOAc, lavou-se com KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a 10% e secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (anidro). A filtração e concentração proporcionaram a oxima desejada (2,9 g, 96%) que foi utilizada directamente no Passo B sem mais purificação.

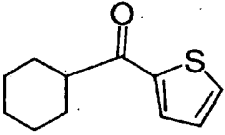
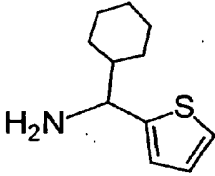
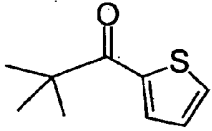
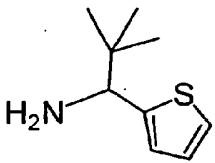
Passo B

A uma mistura do produto do Passo A anterior em TFA (20 mL) adicionou-se pó de Zn (3 g, 3 eq) em porções durante 30 min e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Filtrou-se o sólido e reduziu-se a mistura *in vacuo*. Adicionou-se NaOH aquoso (2 M) e extraiu-se a mistura várias vezes com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secou-se a fase orgânica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se para proporcionar o produto desejado (1,4 g, 50%).

EXEMPLOS PREPARATIVOS 53-61

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 52 mas utilizando as cetonas disponíveis comercialmente listadas na Tabela abaixo, obtiveram-se as aminas seguintes.

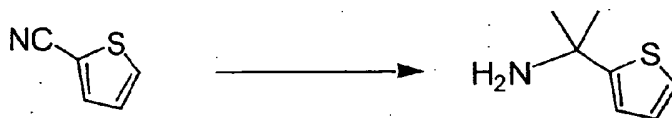
Exemplo Prep.	Cetona	Amina	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
53			1. 11% 2. 128
54			1. 33% 2. 142
55			1. 49% 2. 156
56			1. 5% 2. 154
57			1. 47% 2. 174
58			1. 71% 2. 190
59			1. 78% 2. 191

Exemplo Prep.	Cetona	Amina	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
60			1. 80% 2. 190
61			1. 9% 2. 156

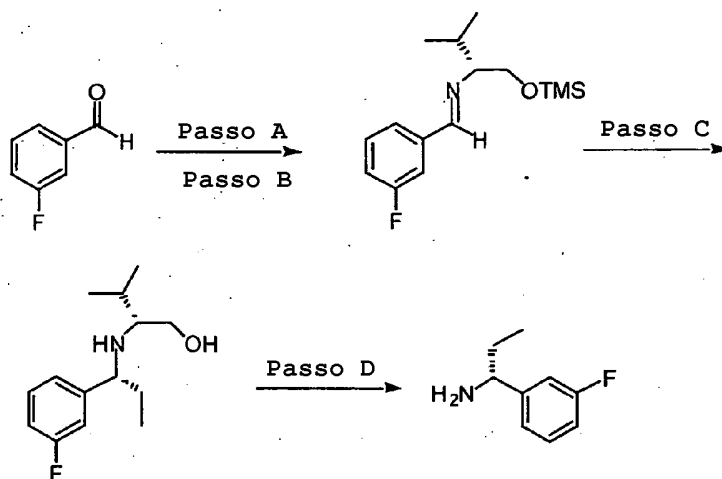
EXEMPLO PREPARATIVO 62

A uma suspensão arrefecida (0-5°C) de L-α-(2-tienil)glicina (0,5 g) e LiBH<sub>4</sub> (2 M em THF, 3,8 mL) em THF anidro (10 mL) adicionou-se lentamente uma solução em THF (5 mL) de iodo (0,8 g). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 min, agitou-se a mistura ao refluxo de um dia para o outro. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionou-se MeOH gota a gota até a libertação de gás cessar e, após 30 min, evaporou-se a mistura. Agitou-se o resíduo oleoso em 20 mL de KOH durante 4 h, diluiu-se com salmoura e extraiu-se com EtOAc.

Secou-se a fase orgânica sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar uma mistura em bruto. A purificação por cromatografia em coluna "flash" (50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sílica) proporcionou o produto (0,3 g, 63%, MH<sup>+</sup> = 144).

EXEMPLO PREPARATIVO 63

Secou-se  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  a  $140\text{--}150^\circ\text{C}$  durante 22 h. A este sólido adicionou-se THF (80 mL, anidro) e após agitação durante 2 h, arrefeceu-se a suspensão até  $-78^\circ\text{C}$  e adicionou-se a esta metil-lítio durante 30 min. Após agitação durante 30 min adicionais, adicionou-se 2-tiofenocarbonitrilo dissolvido em THF anidro (4,5 mL) e agitou-se a mistura resultante durante 4,5 h adicionais a  $-78^\circ\text{C}$ . Adicionou-se  $\text{NH}_3$  aquoso concentrado (25 mL) e aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e filtrou-se através de celite. Extraíu-se o filtrado com diclorometano, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar uma mistura em bruto. A purificação por cromatografia em coluna "flash" (5% de MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , sílica) proporcionou o produto desejado (1,2 g, 62%).

EXEMPLO PREPARATIVO 64Passo A

A uma solução de (D)-valinol (4,16 g, 40,3 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) a  $0^\circ\text{C}$  adicionou-se  $\text{MgSO}_4$  (20 g) seguido pela adição gota a gota de 3-fluorobenzaldeído (5,0 g, 40,3 mmol). Agitou-se a solução heterogénea a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h e

deixou-se aquecer até temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro (14 h). Filtrou-se a mistura e lavou-se o agente de secagem com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL). Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para proporcionar 8,4 g (100%) de um óleo que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

#### Passo B

A uma solução da imina (8,4 g, 40,2 mmol) do Passo A em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) à temperatura ambiente adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (6,2 mL, 44,5 mmol) seguido pela adição gota a gota de  $\text{TMSCl}$  (5,7 mL, 44,5 mmol). Agitou-se a mistura durante 6 h à temperatura ambiente após o que se removeu por filtração o precipitado formado e lavou-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL). Concentrou-se o filtrado combinado sob pressão reduzida e retomou-se em  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano (1:1/150 mL). Removeu-se o precipitado por filtração e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para proporcionar 10,1 g (89%) da imina protegida como um óleo. Este material foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

#### Passo C

A uma solução de  $\text{EtI}$  (4,0 g, 25,6 mmol) em  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  adicionou-se  $t\text{-BuLi}$  (30,1 mL, 51,2 mmol, 1,7 M em pentano) e agitou-se a mistura durante 10 min. Aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente, agitou-se 1 h, e arrefeceu-se de novo até  $-40^\circ\text{C}$ . Adicionou-se gota a gota uma solução da imina (6,0 g, 21,4 mmol) do passo B em  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) através de um tubo de carga para proporcionar uma mistura cor-de-laranja vivo. Agitou-se a mistura reaccional durante 1,5 h a  $-40^\circ\text{C}$ , depois adicionou-se  $\text{HCl}$  3 M (50 mL) e deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente. Adicionou-se água (50 mL) e separaram-se as fases. Extrauiu-se a fase aquosa com  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 30$  mL) e combinaram-se as fases orgânicas e rejeitaram-se. Arrefeceu-se a fase aquosa até  $0^\circ\text{C}$  e tratou-se cuidadosamente com peletes de  $\text{NaOH}$  sólido até se atingir  $\text{pH} = 12$ . Extrauiu-se a fase aquosa com  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 30$  mL) e lavaram-se as fases orgânicas com salmoura ( $1 \times 30$  mL). Secou-se a fase orgânica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar 4,8 g (94% de rendimento) da amina como um óleo. Este material foi utilizado em bruto no passo seguinte sem mais purificação.

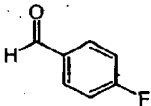
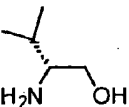
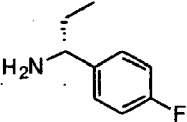
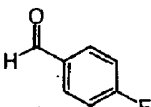
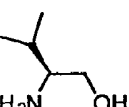
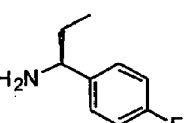


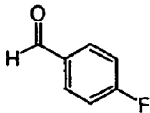
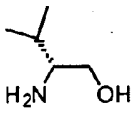

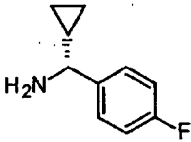
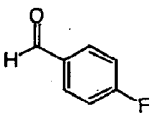
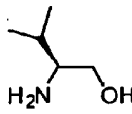

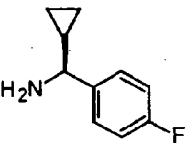
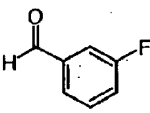
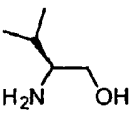
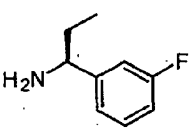
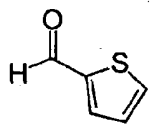
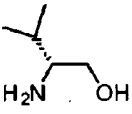
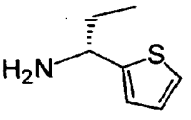
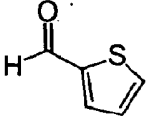
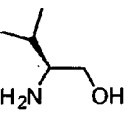
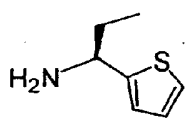
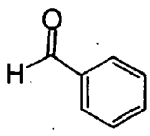
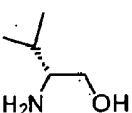

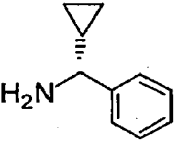
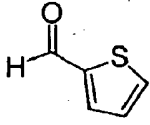
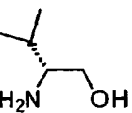
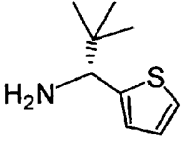
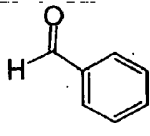
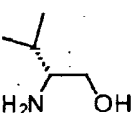
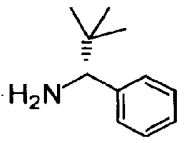
Passo D

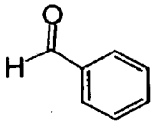
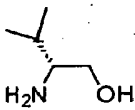
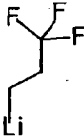
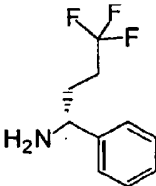
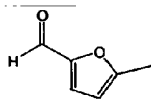
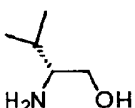
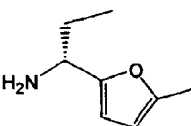
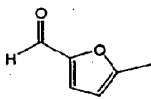
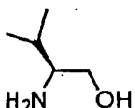
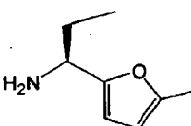
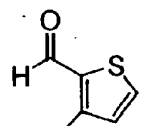
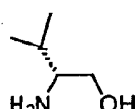
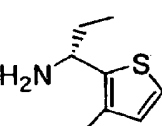
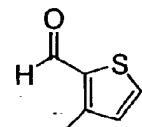
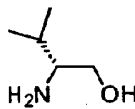
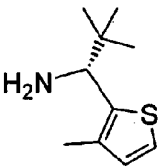
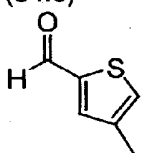
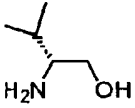
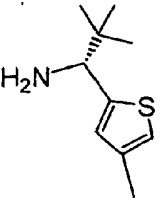
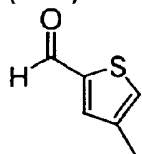
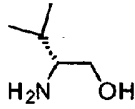
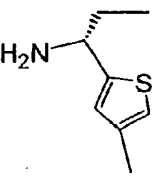
A uma solução de amina (4,5 g, 18,8 mmol) do passo C em MeOH (80 mL) à temperatura ambiente adicionou-se MeNH<sub>2</sub> (25 mL, 40% em água) seguido por adição de uma solução de H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (14,0 g, 61,4 mmol) em H<sub>2</sub>O (25 mL). Agitou-se a mistura heterogénea durante 1,5 h (até a reacção estar completa por TLC) e removeu-se o precipitado por filtração. Diluiu-se o filtrado resultante com água (50 mL) e extraiu-se a mistura com Et<sub>2</sub>O (4 × 60 mL). Concentraram-se as fases orgânicas combinadas até um volume de ~30 mL, após o que se adicionou HCl 3 M (75 mL). Agitou-se a mistura de um dia para o outro (12 h à temperatura ambiente) após o que se concentrou a mistura para remover os voláteis. Extraíu-se a fase aquosa com Et<sub>2</sub>O (3 × 40 mL) e rejeitaram-se as fases orgânicas. Arrefeceu-se a fase aquosa até 0°C e tratou-se cuidadosamente com peletes de NaOH sólido até se atingir pH~12. Extraíu-se a fase aquosa com Et<sub>2</sub>O (3 × 60 mL) e secaram-se as fases orgânicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>). Concentrou-se a fase orgânica sob pressão reduzida para proporcionar 2,8 g (97% de rendimento) da amina desejada como um óleo [MH<sup>+</sup> = 154]. Este composto provou ser >85% puro por RMN-<sup>1</sup>H e foi utilizado em bruto no passo de acoplamento subsequente.

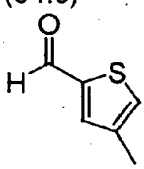
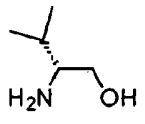
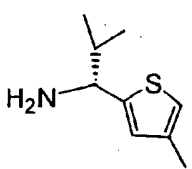
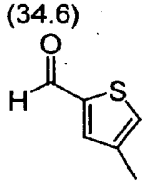
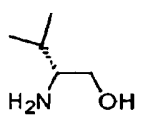

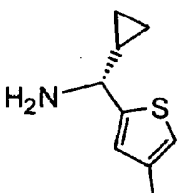
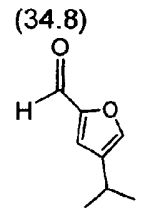
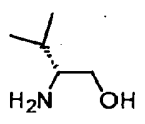
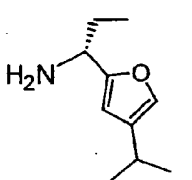
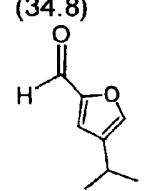
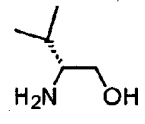
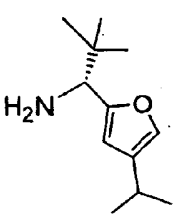
EXEMPLOS PREPARATIVOS 65-75.10

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 64 mas utilizando os aldeídos disponíveis comercialmente, aminoálcoois e reagentes de organolítio na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de amina opticamente puros na Tabela abaixo.

Ex. Prep.	Aldeído	Amino-álcool	Organo-lítio	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
65			EtLi		1. 62% 2. 154
66			EtLi		1. 70% 2. 154

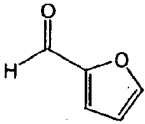
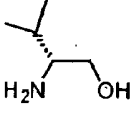

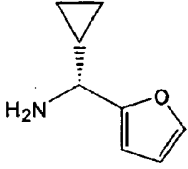
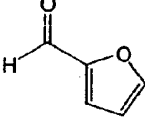
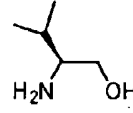

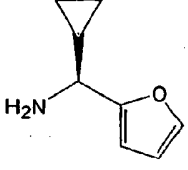
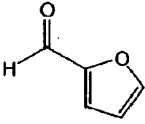
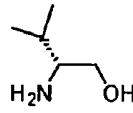
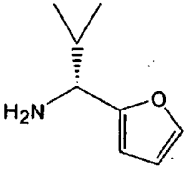
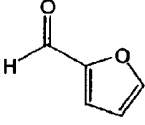
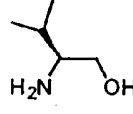
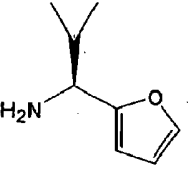
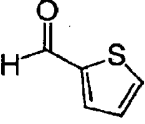
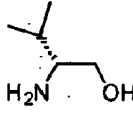
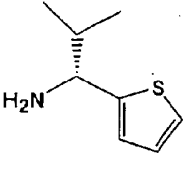
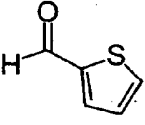
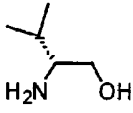

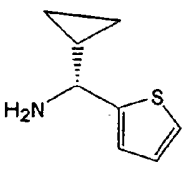
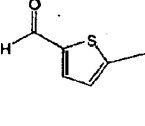
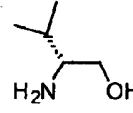
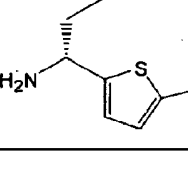
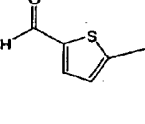
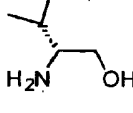

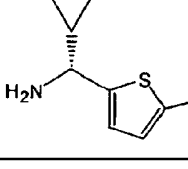
Ex. Prep.	Aldeído	Amino-álcool	Organo-lítio	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
67					1. 54% 2. 166
68					1. 67% 2. 166
69			EtLi		1. 67% 2. 154
70			EtLi		1. 42% 2. 142
71			EtLi		1. 36% 2. 142
72					1. 62% 2. 148
73			t-BuLi		1. 27% 2. 256
74			t-BuLi		1. 15% 2. 164

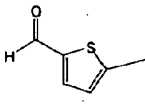
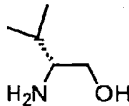
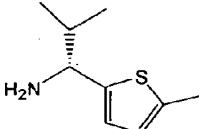
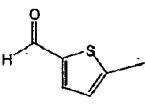
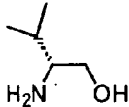
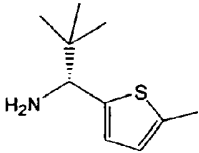
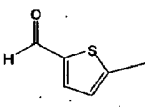
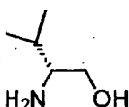
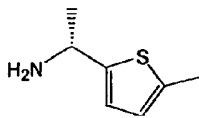
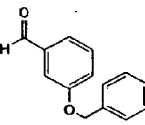
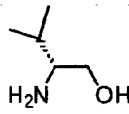
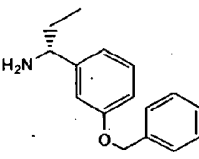
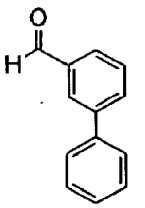
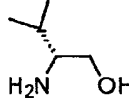
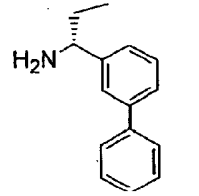
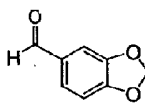
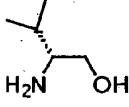
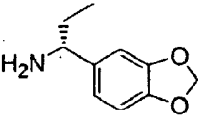
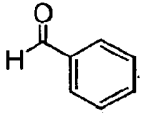
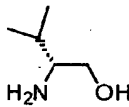
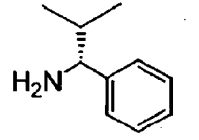
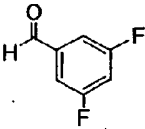
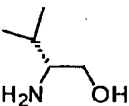
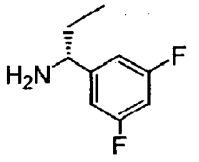
Ex. Prep.	Aldeído	Amino-álcool	Organo-lítio	Produto	1. Rendimento (%) 2. $MH^+$
75					1. 7% 2. 204
75.1			EtLi		1. 65% 2. 123 $[M-NH_2]^+$
75.2			EtLi		1. 62% 2. 123 $[M-NH_2]^+$
75.3			EtLi		1. 93% 2. 139 $[M-NH_2]^+$
75.4			tBuLi		1. 50% 2. 167 $[M-NH_2]^+$
75.5	(34.6) 		tBuLi		1. 48% 2. 167 $[M-NH_2]^+$
75.6	(34.6) 		EtLi		1. 97% 2. 139 $[M-NH_2]^+$

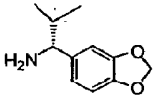
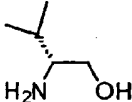
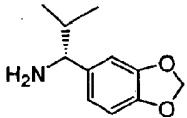
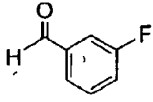
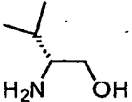
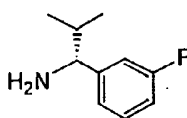
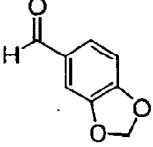
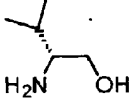

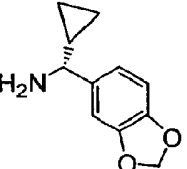
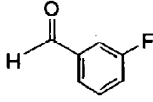
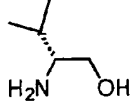

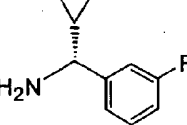
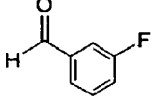
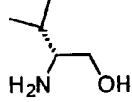
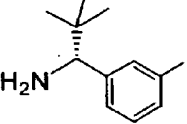
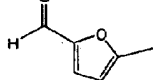
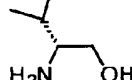
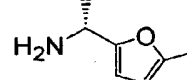
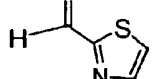
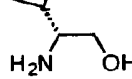
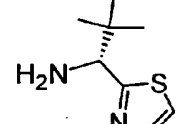
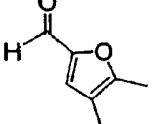
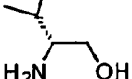
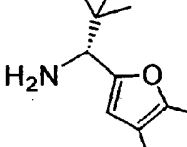
Ex. Prep.	Aldeído	Amino-álcool	Organo-lítio	Produto	1. Rendimento (%) 2. $MH^+$
75.7	(34.6) 		iPrLi		1. 87% 2. 153 $[M-NH_2]^+$
75.8	(34.6) 				1. 94% 2. 151 $[M-NH_2]^+$
75.9	(34.8) 		EtLi		1. 75% 2. 151 $[M-NH_2]^+$
75.10	(34.8) 		tBuLi		1. 30% 2. 179 $[M-NH_2]^+$

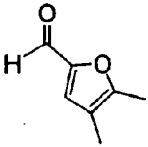
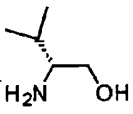
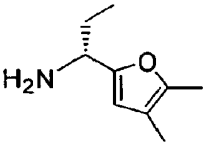
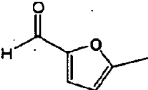
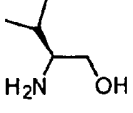
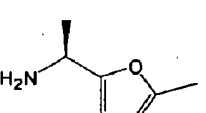
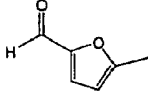
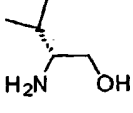

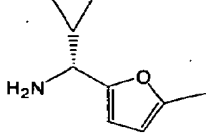
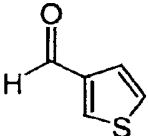
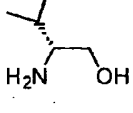
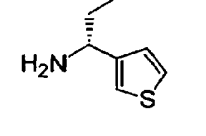
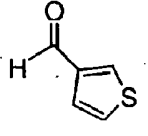
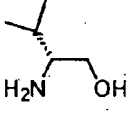
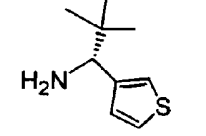
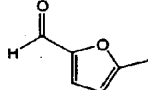
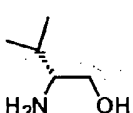
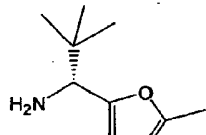
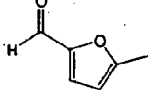
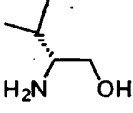
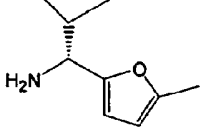
#### EXEMPLOS PREPARATIVOS 75.11-75.59

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 64 mas utilizando os aldeídos, aminoálcoois e reagentes de organolítio preparados ou disponíveis comercialmente na Tabela abaixo e utilizando a amina em bruto, obtiveram-se os produtos de amina opticamente puros na Tabela abaixo.

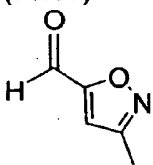
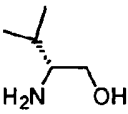
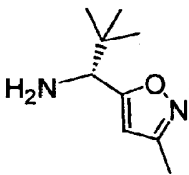
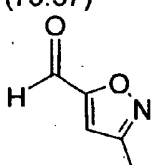
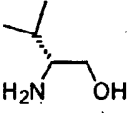
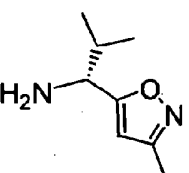
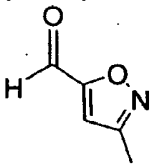
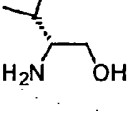

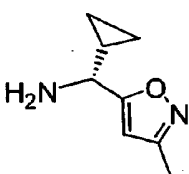
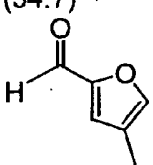
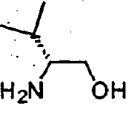
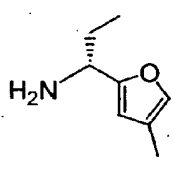
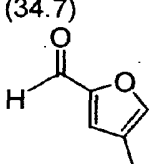
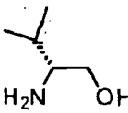
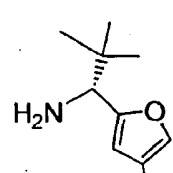
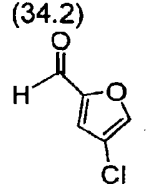
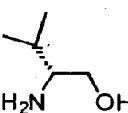
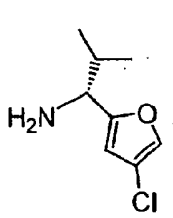
Ex. Prep.	Aldeído	Amino-álcool	Organo-lítio	Produto	Rendimento (%)
75.11					52%
75.12					50%
75.13			iPrLi		57%
75.14			iPrLi		54%
75.15			iPrLi		58%
75.16					61%
75.17			EtLi		72%
75.18					68%

Ex. Prep.	Aldeído	Amino-álcool	Organo-lítio	Produto	Rendimento (%)
75.19			iPrLi		77%
75.20			t-BuLi		15%
75.21			MeLi		50%
75.22			EtLi		23%
75.24			EtLi		20%
75.27			EtLi		65%
75.28			iPrLi		61%
75.29			EtLi		90%

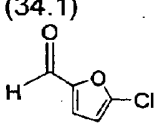
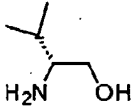
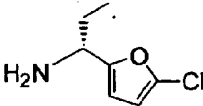
Ex. Prep.	Aldeído	Amino-álcool	Organo-lítio	Produto	Rendimento (%)
75.30			iPrLi		62%
75.31			iPrLi		43%
75.32					50%
75.33					50%
75.34			tBuLi		51%
75.35			MeLi		51%
75.36			tBuLi		57%
75.37			tBuLi		60%

Ex. Prep.	Aldeído	Amino-álcool	Organo-lítio	Produto	Rendimento (%)
75.38			EtLi		73%
75.39			MeLi		48%
75.41					52%
75.42			EtLi		40%
75.43			tBuLi		20%
75.44			t-BuLi		79%
75.45			iPrLi		55%

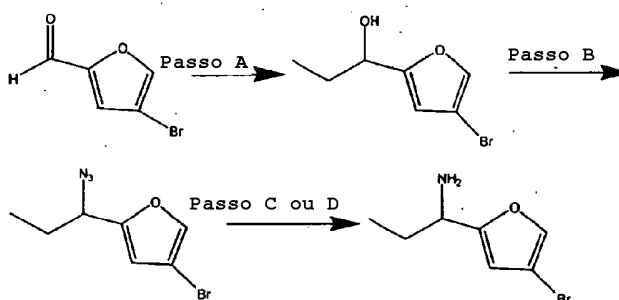


Ex. Prep.	Aldeído	Amino-álcool	Organo-lítio	Produto	Rendimento (%)
75.46	(75.57) 		tBuLi		39%
75.47	(75.57) 		iPrLi		55%
75.48	(75.57) 				34%
75.49	(34.7) 		EtLi		61%
75.50	(34.7) 		tBuLi		25%
75.51	(34.2) 		iPrLi		33%

Ex. Prep.	Aldeído	Amino-álcool	Organo-lítio	Produto	Rendimento (%)
75.52	(34.2) 		tBuLi		30%
75.53	(34.2) 		EtLi		39%
75.54	(34.2) 				38%
75.55			EtLi		64%
75.56			EtLi		46%
75.57	(75.57) 		EtLi		62%
75.58			iPrLi		24%

Ex. Prep.	Aldeído	Amino-álcool	Organo-lítio	Produto	Rendimento (%)
75.59	(34.1) 		EtLi		70%

#### EXEMPLO PREPARATIVO 75.75



##### Passo A

A uma solução de aldeído (2,5 g) em éter (50 ml) a 0°C adicionou-se gota a gota EtMgBr (4,56 ml). Agitou-se a mistura heterogénea durante 2 h a 0°C e depois verteu-se num copo de cloreto de amónio saturado (25 ml), gelo e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Depois, agitou-se a mistura bifásica 10 min, separou-se a fase orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar o produto (2,41 g, 95%).

##### Passo B

A uma solução de álcool do Passo A anterior (1 g) em tolueno à temperatura ambiente adicionou-se DPPA. Arrefeceu-se a mistura até 0°C e adicionou-se DBU e deixou-se agitar durante 12 h à temperatura ambiente. Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com água, HCl 1 N e secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se por cromatografia em placa preparativa (hexano/EtOAc 20/1) para dar o produto (840 mg, 75%).

Passo C

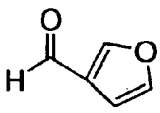
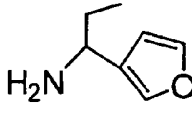
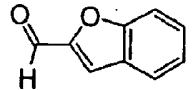
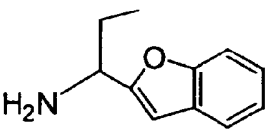
A uma solução de azida (730 mg) do Passo B anterior em THF (7 ml) adicionou-se  $\text{PPh}_3$  (1 g). Agitou-se a solução heterogênea 12 h, após o que se adicionou água (1,5 ml). Levou-se a mistura ao refluxo de um dia para o outro, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e concentrou-se *in vacuo*. Adicionaram-se éter e HCl 1 N ao resíduo. Arrefeceu-se a fase aquosa até 0°C, basificou-se com peletes de NaOH e extraiu-se com éter. Secou-se a fase de éter sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar o produto (405 mg, 62%).

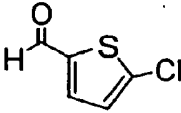
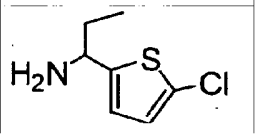
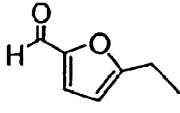
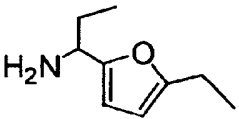
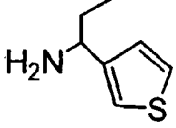
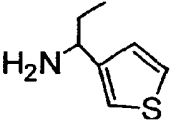
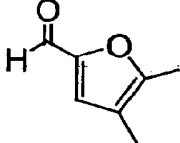
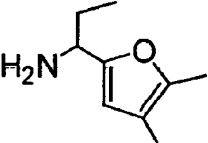
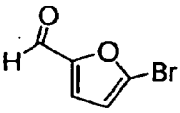
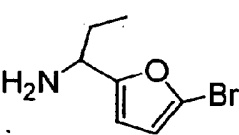
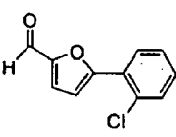
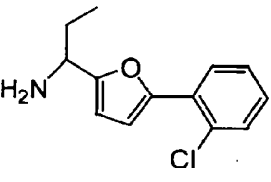
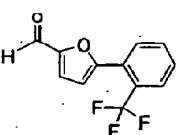
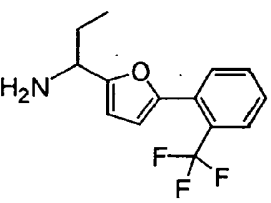
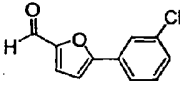
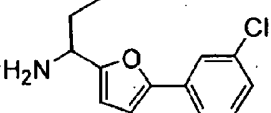
Passo D

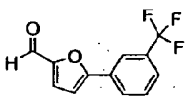
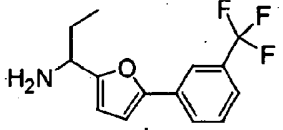
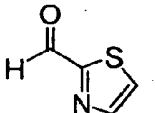
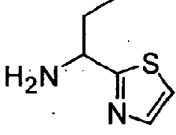
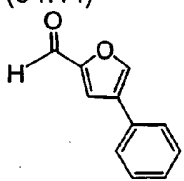
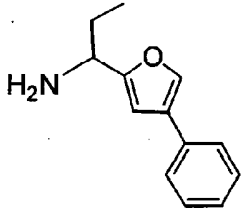
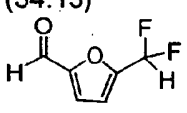
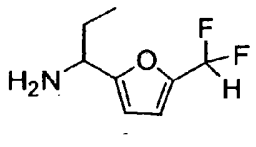
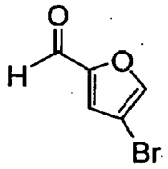
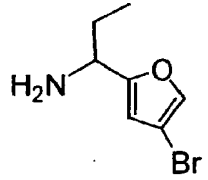
A uma solução de azida em THF a -10°C, adicionou-se  $\text{LiAlH}_4$  em porções. Agitou-se a solução heterogênea à temperatura ambiente durante 1 h e depois levou-se ao refluxo durante 4 h. Arrefeceu-se a solução até 0°C e adicionaram-se água, NaOH 2 M e éter à mistura reaccional. Filtrou-se a mistura através de um leito de celite. Tratou-se o filtrado com HCl 3 N. Arrefeceu-se a fase aquosa até 0°C, basificou-se com peletes de NaOH e extraiu-se com éter. Secou-se a fase de éter sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar o produto.

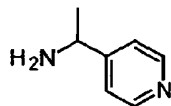
EXEMPLO PREPARATIVO 75.76-75.90

Seguindo um procedimento similar ao descrito no Exemplo Preparativo 75.75, e utilizando o procedimento de redução indicado, obtiveram-se as aminas seguintes.

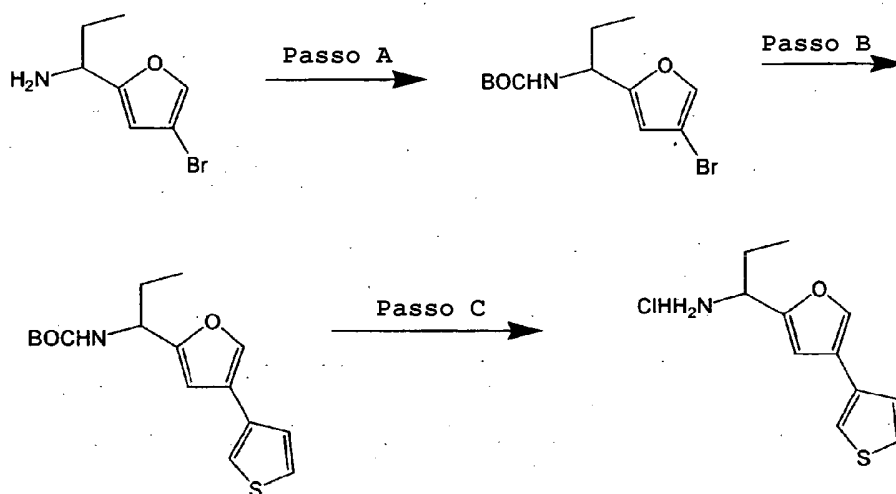
Ex. Prep.	Aldeído	Passo de redução	Produto	% de Rendimento
75.76		D		43%
75.77		C		36%

Ex. Prep.	Aldeído	Passo de redução	Produto	% de Rendimento
75.78		D		32%
75.79		C		42%
75.80		D		56%
75.81		D		35%
75.82		C		13%
75.83		C		42%
75.84		C		39%
75.85		C		26%

Ex. Prep.	Aldeído	Passo de redução	Produto	% de Rendimento
75.86		C		25%
75.87		C		14%
75.88	(34.14) 	C		49%
75.89	(34.13) 	C		34%
75.90		C		44%

EXEMPLO PREPARATIVO 76

O composto desejado foi preparado de acordo com métodos anteriormente descritos em J. Med. Chem. 1996, 39, 3319-3323.

EXEMPLO PREPARATIVO 76.1Passo A

A uma solução de amina do Exemplo Preparativo 75.90 (2,22 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) a  $0^\circ\text{C}$  adicionou-se TEA (3,03 ml) seguido por  $\text{BOC}_2\text{O}$  (2,85 g). Deixou-se a mistura heterogênea agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se ácido cítrico a 10% à mistura reaccional e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com bicarbonato de sódio saturado, salmoura e secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o material em bruto por cromatografia em coluna "flash" (Hex/EtOAc 10:1) para proporcionar 2,7 g de um óleo (81%).

Passo B

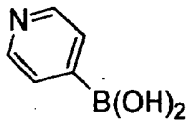
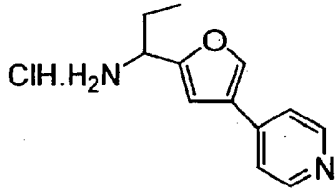
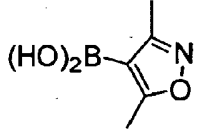
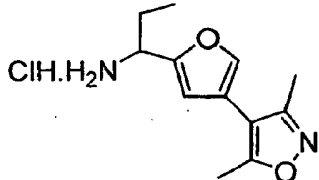
Seguindo o procedimento do Exemplo Preparativo 13.4, Passo A, mas utilizando o produto do Passo A anterior (450 mg) e ácido 3-tiofenoborónico (284 mg), preparou-se o produto (325 mg, 71%).

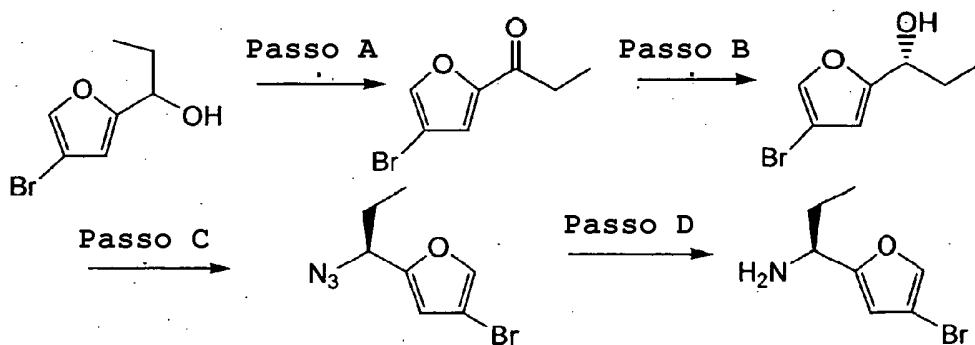
Passo C

Ao produto do Passo B (325 g) adicionou-se HCl 4 M em dioxano (1,31 ml) e deixou-se agitar durante 1 h. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e retomou-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e concentrou-se outra vez *in vacuo*. Repetiu-se este procedimento 5 vezes para proporcionar um semi-sólido (89%).

EXEMPLO PREPARATIVO 76.2-76.3

Seguindo os procedimentos apresentados no Exemplo Preparativo 76.1, mas utilizando os ácidos borónicos disponíveis comercialmente, prepararam-se as aminas indicadas.

Ex. Prep.	Ácido borónico	Produto	Rendimento (%)
76.2			70%
76.3			35%

EXEMPLO PREPARATIVO 76.10Passo A

Fez-se reagir o produto do Exemplo Preparativo 75.75, Passo A (2,5 g), através do Exemplo Preparativo 13.11, Passo B, para dar a cetona (1,93 g, 78%).

Passo B

A uma solução de cetona do passo A anterior (500 mg) em THF (5 ml) a 0°C, adicionou-se gota a gota S-2-metil-CBS-



oxazaborolidina (0,98 ml) seguida por  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (1,48 ml). Agitou-se a mistura a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura até  $0^\circ\text{C}$  e tratou-se com MeOH (10 ml). Após agitação durante 20 min, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se com HCl 1 M, bicarbonato de sódio saturado, água e salmoura, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o material em bruto por cromatografia em placa preparativa (Hex/EtOAc 4:1) para proporcionar 650 mg de um óleo (89%).

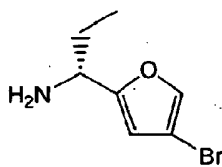
#### Passo C

Fez-se reagir o álcool quiral do Passo B anterior através do Exemplo Preparativo 75.75 Passo B para dar a azida.

#### Passo D

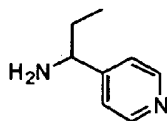
Fez-se reagir a azida do passo C anterior através do Exemplo Preparativo 15.75 Passo C para dar o produto de amina.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 76.11

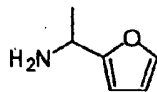


O composto desejado foi preparado como no Exemplo Preparativo 76.10, mas utilizando a R-2-metil-CBS-oxazaborolidina no passo B.

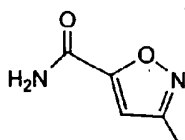
#### EXEMPLO PREPARATIVO 77



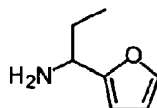
O composto desejado foi preparado de acordo com métodos anteriormente descritos em J. Med. Chem. 1996, 39, 3319-3323.

EXEMPLO PREPARATIVO 78

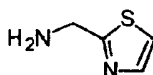
O composto desejado foi preparado de acordo com métodos anteriormente descritos em Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 181-183.

EXEMPLO PREPARATIVO 78.1

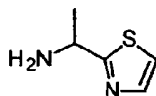
O composto desejado foi preparado de acordo com métodos anteriormente descritos em J. Organometallic Chem. 1998, 567, 31-37.

EXEMPLO PREPARATIVO 79

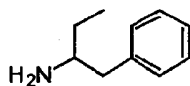
O composto desejado foi preparado de acordo com métodos anteriormente descritos em Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 181-183.

EXEMPLO PREPARATIVO 80

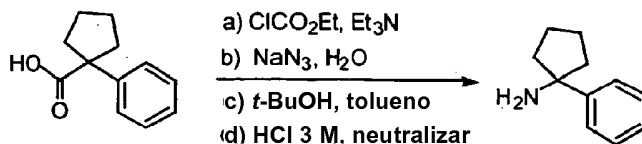
O composto desejado foi preparado de acordo com métodos anteriormente descritos em a) Synthesis 1987, 998-1001, b) Synthesis 1996, 641-646 e c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186.

EXEMPLO PREPARATIVO 81

O composto desejado foi preparado de acordo com métodos anteriormente descritos em a) Synthesis 1987, 998-1001, b) Synthesis 1996, 641-646 e c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186.

EXEMPLO PREPARATIVO 82

O composto desejado foi preparado de acordo com métodos anteriormente descritos em J. Med. Chem. 1988, 31, 2176-2186.

EXEMPLO PREPARATIVO 83

A uma solução de ácido carboxílico (1,5 g, 7,89 mmol) em H<sub>2</sub>O/acetona (1:10/12 mL total) a 0°C adicionou-se Et<sub>3</sub>N (1,43 mL, 10,3 mmol) seguido por adição de cloroformato de etilo (0,83 mL, 8,68 mmol). Agitou-se a mistura resultante 30 min após o que se adicionou gota a gota uma solução de NaN<sub>3</sub> (0,77 g, 11,8 mmol) em H<sub>2</sub>O (2 mL). Agitou-se a mistura heterogênea resultante durante 1 h a 0°C, e depois adicionaram-se água fria (5 mL) e Et<sub>2</sub>O (10 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL). Combinaram-se as fases orgânicas, adicionou-se tolueno (20 mL) e secaram-se as fases orgânicas (MgSO<sub>4</sub>), e concentrou-se sob pressão reduzida até um volume de 20 mL. Adicionou-se *t*-BuOH (5 mL) e levou-se a mistura ao refluxo durante 12 h. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e retomou-se o

resíduo em bruto em HCl 3 M (30 mL) e aqueceu-se ao refluxo durante 12 h. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e extraiu-se com Et<sub>2</sub>O (3 × 15 mL). Arrefeceu-se a fase aquosa até 0°C e adicionaram-se peletes de NaOH sólido até se atingir pH~12. Extraíu-se a fase aquosa com Et<sub>2</sub>O (3 × 30 mL) e secaram-se as fases orgânicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>) e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar 0,78 g (61% de rendimento) de um óleo [MH<sup>+</sup> = 162]. Utilizou-se este material sem mais purificação.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 84



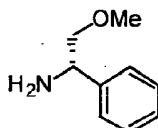
O análogo de ciclopropilo correspondente foi preparado de acordo com o procedimento resumido no Exemplo Preparativo 83.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 85

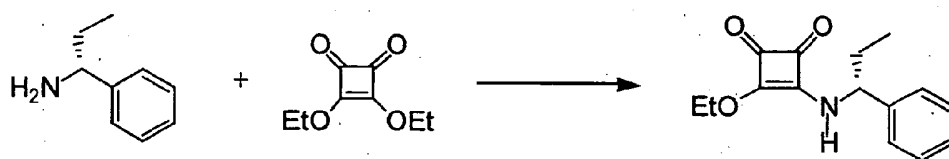


O análogo de ciclo-hexilo correspondente foi preparado de acordo com o procedimento resumido no Exemplo Preparativo 83.

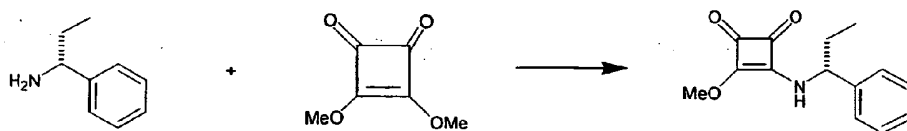
#### EXEMPLO PREPARATIVO 86



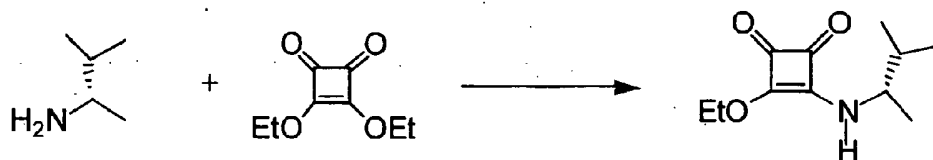
O composto desejado foi preparado de acordo com métodos anteriormente descritos em J. Org. Chem. 1978, 43, 892-898.

EXEMPLO PREPARATIVO 87

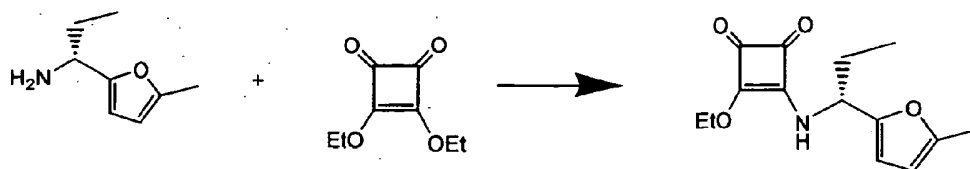
Agitou-se uma mistura de (R)-(+)-fenilpropanolamina (8,2 g), 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (10 g) e EtOH absoluto (75 mL) a 0-25°C durante 12 h. A filtração e concentração do filtrado deram um xarope que foi arrefecido no congelador para dar um sólido. A trituração do sólido com dietiléter deu o produto desejado (10,5 g, 71%,  $MH^+ = 260$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 87.1

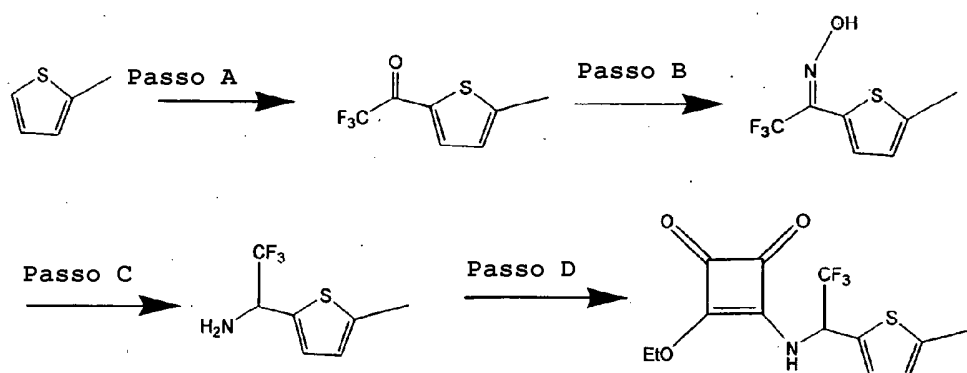
Combinaram-se (R)-1-fenilpropilamina (4,82 ml) e 3,4-dimetoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (5,03 g) em MeOH (40 ml) e agitou-se de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e purificou-se através de cromatografia em coluna "flash" (MeOH/ $CH_2Cl_2$ , 1:40) para produzir 2,75 g de produto (31%,  $MH^+ = 246$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 88

Agitou-se uma mistura de (S)-(+)-3-metil-2-butilamina (3,0 g), 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (5 g) e EtOH absoluto (100 mL) a 0-25°C durante 12 h. A filtração e concentração do filtrado deram um xarope que solidificou por diluição com  $Et_2O$ . A trituração do sólido com dietiléter deu o produto desejado como um sólido (4,4 g, 72%,  $MH^+ = 212$ ).

EXEMPLO PREPARATIVO 88.1

Agitou-se uma mistura de amina do Exemplo Preparativo 75.1 (370 mg), 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (0,39 ml) e EtOH absoluto (5 ml) à temperatura ambiente de um dia para o outro. A purificação por cromatografia em placa preparativa (3% de EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionou o produto desejado (263 mg, 37%).

EXEMPLO PREPARATIVO 88.2Passo A

Dissolveu-se 2-metiltiofeno (3 g) em THF e arrefeceu-se até -40°C. Adicionou-se gota a gota N-butil-lítio (2,5 M em hexano, 12,24 ml) e deixou-se agitar a -40°C durante 30 min. Adicionou-se CuBr.(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S (6,29 g) e deixou-se aquecer até -25°C quando se adicionou o anidrido trifluoroacético (4,32 ml). Agitou-se a mistura reaccional a -15°C durante o fim-de-semana. Extinguiu-se a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado e extraiu-se com EtOAc. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 4,59 g de um óleo (78%).

### Passo B

Combinaram-se o produto do Passo A (4,58 g), cloridrato de hidroxilamina (3 g), acetato de sódio (4,4 g), EtOH (75 ml) e H<sub>2</sub>O (7,5 ml) e aqueceu-se a 75°C de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*, retomou-se em HCl 1 N, extraiu-se com éter, secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 4,58 g do produto (93%, MH<sup>+</sup> = 210).

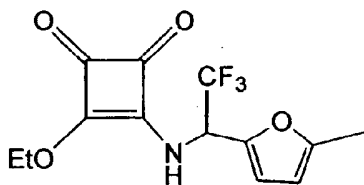
### Passo C

Dissolveu-se o produto do Passo B anterior (4,5 g) dissolveu-se em TFA (40 ml) e arrefeceu-se até 0°C. Adicionou-se em porções pó de Zn (4,2 g) e deixou-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*, retomou-se em NaOH 1 N, extraiu-se com éter, secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 3,43 g do produto (80%).

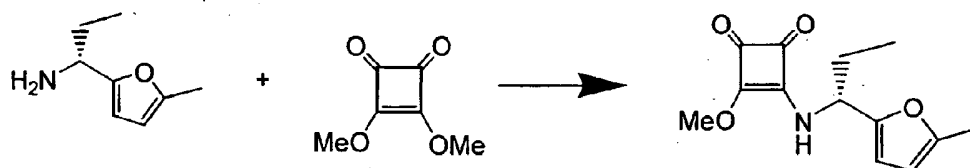
### Passo D

Agitou-se o produto do Passo C (526 mg), 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (0,4 ml) e EtOH absoluto (10 ml) à temperatura ambiente de um dia para o outro. Purificou-se por cromatografia em placa preparativa (10% de EtOAc/Hex) para dar 178 mg de produto (21%, MH<sup>+</sup> = 320).

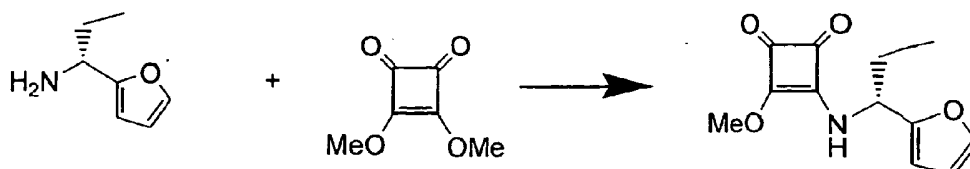
### EXEMPLO PREPARATIVO 88.3



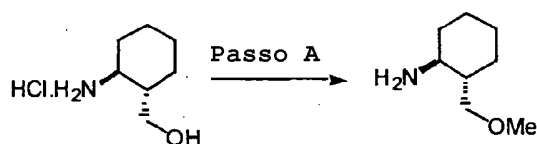
Seguindo um procedimento similar como descrito no Exemplo Preparativo 88.2, mas em alternativa utilizando 2-metilfurano, preparou-se o intermediário de ciclobutenodiona anterior.

EXEMPLO PREPARATIVO 88.4

Dissolveram-se a amina do Exemplo Preparativo 75.1 (973 mg) e o dimetoxiesquarato (870 mg) em MeOH (20 ml) e agitou-se durante 3 dias. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e purificou-se através de cromatografia em coluna "flash" (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1%) para produzir 325 mg de produto (19%, MH<sup>+</sup> = 249,8).

EXEMPLO PREPARATIVO 88.5

Dissolveram-se a amina do Exemplo Preparativo 75.9 (323 mg) e o dimetoxiesquarato (426 mg) em MeOH (10 ml) e agitou-se durante o fim-de-semana. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e purificou-se através de cromatografia em coluna "flash" (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:20) para produzir 407 mg de produto (57%, MH<sup>+</sup> = 235,8).

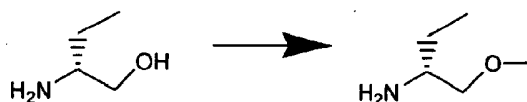
EXEMPLO PREPARATIVO 89

A uma solução de KH (0,45 g, 11,3 mmol) em THF (15 mL) à temperatura ambiente adicionou-se cloridrato de amina (0,85 g, 5,1 mmol) em porções para proporcionar uma mistura reaccional heterogénea. Deixou-se a mistura em repouso de um dia para o outro (12 h) e adicionou-se gota a gota MeI (0,32 mL, 5,1 mmol). Agitou-se a mistura durante 6 h após o que se verteu a mistura cuidadosamente em salmoura fria (125 mL).



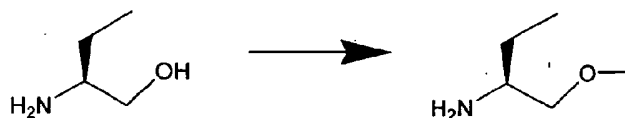
Extraíu-se a mistura com Et<sub>2</sub>O (3 × 25 mL) e combinaram-se as fases orgânicas. Secou-se a fase orgânica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar o produto em bruto como um óleo. Utilizou-se este material em bruto no passo de acoplamento sem mais purificação ou caracterização.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 89.1

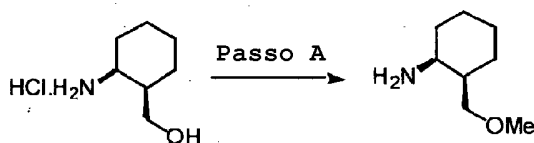


A uma solução de KH (1,1 g) em THF (20 ml) à temperatura ambiente adicionou-se gota a gota (R)-2-amino-1-butanol (48 ml) para proporcionar uma mistura heterogênea. Deixou-se a mistura em repouso de um dia para o outro (18 h) e depois adicionou-se gota a gota MeI (1,59 ml). Agitou-se a mistura durante 4 h após o que se adicionou salmoura. Extraíu-se com éter, secou-se com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar 1,75 g de um óleo.

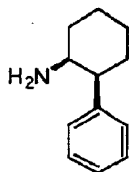
#### EXEMPLO PREPARATIVO 89.2



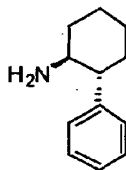
A uma solução de KH (1,1 g) em THF (20 ml) à temperatura ambiente adicionou-se gota a gota (S)-2-amino-1-butanol (48 ml) para proporcionar uma mistura heterogênea. Deixou-se a mistura em repouso de um dia para o outro (18 h) e depois adicionou-se gota a gota MeI (1,59 ml). Agitou-se a mistura durante 4 h após o que se adicionou salmoura. Extraíu-se com éter, secou-se com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar 1,75 g de um óleo.

EXEMPLO PREPARATIVO 90

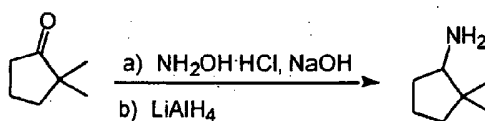
O análogo cis correspondente foi preparado de um modo análogo utilizando o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 89. Este material foi também utilizado sem mais purificação.

EXEMPLO PREPARATIVO 91

O composto desejado foi preparado de acordo com métodos anteriormente descritos em J. Org. Chem. 1987, 52, 4437-4444.

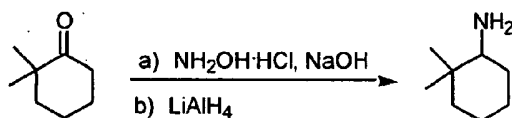
EXEMPLO PREPARATIVO 92

O composto desejado foi preparado de acordo com métodos anteriormente descritos em Bull. Chem. Soc. Jpn. 1962, 35, 11-16.

EXEMPLO PREPARATIVO 93

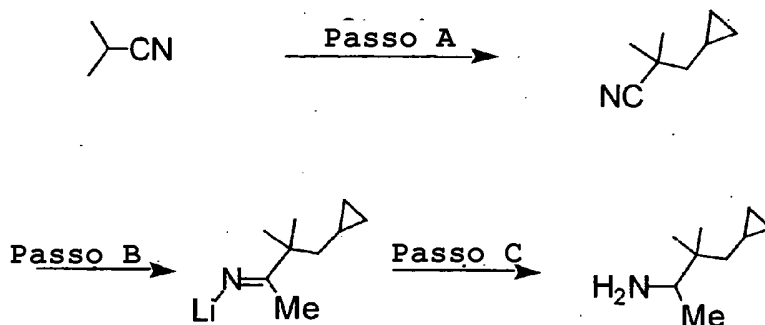
A amina desejada foi preparada a partir da cetona correspondente de acordo com métodos padrão anteriormente descritos em a) Synthesis 1987, 998-1001, b) Synthesis 1996, 641-646 e c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 94



A amina desejada foi preparada a partir da cetona correspondente de acordo com métodos padrão anteriormente descritos em a) Synthesis 1987, 998-1001, b) Synthesis 1996, 641-646 e c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 95



##### Passo A

Adicionou-se gota a gota lítio-hexametildi-sililazida (34 mL, 1 M em THF) a uma solução de isobutironitrilo (2,8 mL) em THF (20 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . Após 40 min, adicionou-se brometo de ciclopropilmetilo (5 g) e aqueceu-se a mistura e agitou-se a  $25^\circ\text{C}$  de um dia para o outro. Após arrefecimento até  $0^\circ\text{C}$ , adicionou-se  $\text{HCl}$  1 M (aq) e extraiu-se a mistura com dietiléter, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* a  $0^\circ\text{C}$  para dar o produto desejado (4,5 g).

##### Passo B

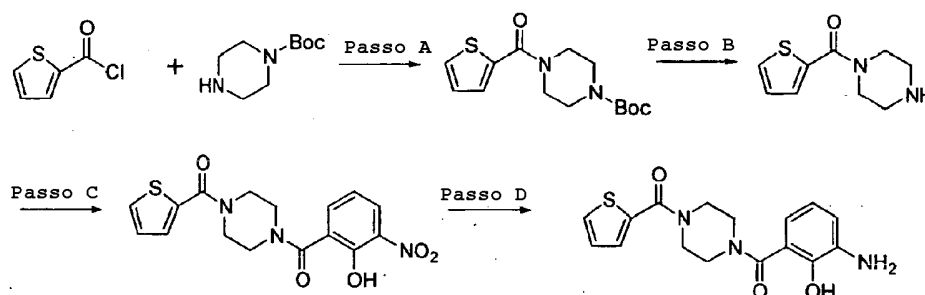
Adicionou-se metil-lítio (17 mL, 1,4 M em  $\text{Et}_2\text{O}$ ) ao produto do Passo A anterior (1,5 g) em  $\text{Et}_2\text{O}$  (anidro) a  $0^\circ\text{C}$ .

Agitou-se a mistura a 0-25°C de um dia para o outro, depois diluiu-se com HCl 3 M (aq), extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se, concentrou-se *in vacuo* a 0°C e utilizou-se directamente no Passo C.

### Passo C

Adicionou-se o produto do Passo B anterior a uma pasta de NaBH<sub>4</sub> (1,4 g) em isopropanol (50 mL) a 0°C, depois agitou-se a mistura ao refluxo durante 8 h e à temperatura ambiente durante 48 h. Adicionou-se água e agitou-se a mistura durante 30 min, depois extraiu-se com dietiléter, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e extraiu-se com HCl 3 M. Rejeitou-se a fase orgânica e basificou-se a fase aquosa com NaOH (aq) e extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A secagem sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtração e concentração *in vacuo* deram o composto desejado (0,5 g).

### EXEMPLO PREPARATIVO 96



### Passo A

Dissolveu-se cloreto de 2-tiofenocarbonilo (2,0 mL, 18,7 mmol) em diclorometano 100 mL. Após adição de diisopropiletilamina (4,1 mL, 23,4 mmol) e de Boc-piperazina (3,66 g, 19,7 mmol), agitou-se a mistura durante 4 h à temperatura ambiente. Colocou-se a mistura resultante em água (500 mL) e acidificou-se com HCl 3 N até pH~1. A extracção com diclorometano (2 × 100 mL) e secagem sobre sulfato de sódio resultaram em produto suficientemente puro que foi utilizado no passo seguinte sem qualquer purificação adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,60 (s, 9H), 3,29 (dd, 4H), 3,69 (dd, 4H), 7,23 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

### Passo B

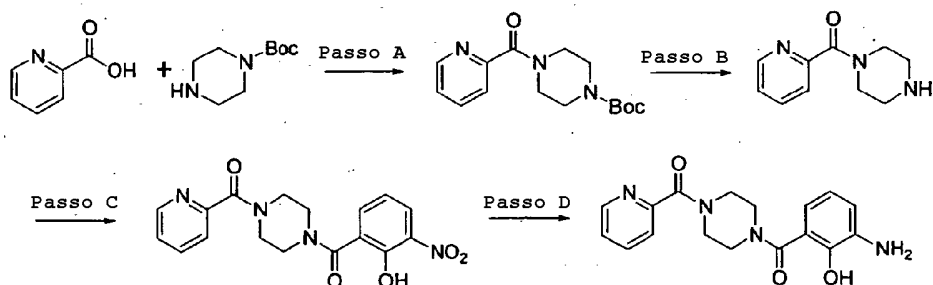
Dissolveu-se o material em bruto do Passo A em ácido trifluoroacético/diclorometano (75 mL, 4/1). Após agitação durante 2 h, colocou-se a mistura reaccional em hidróxido de sódio 1 N (400 mL). A extracção com diclorometano (2 × 100 mL) e secagem sobre sulfato de sódio resultaram em produto suficientemente puro que foi utilizado no Passo C sem qualquer purificação adicional. RMH  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) 2,81 (dd, 4H), 3,63 (dd, 4H), 7,21 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

### Passo C

Dissolveu-se o material em bruto (3,50 g, 17,8 mmol) do Passo B em diclorometano (100 mL). Após adição de diisopropiletilamina (18,7 mL, 107 mmol), ácido 3-nitrossalicílico (3,3 g, 18,0 mmol) e PyBrOP (10,4 g, 22,3 mmol), agitou-se a mistura resultante de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de ser colocada em hidróxido de sódio 1 N (200 mL). A extracção com diclorometano (2 × 200 mL) removeu todos os subprodutos de PyBrOP. Acidificou-se a fase aquosa com HCl 3 N e subsequentemente extraiu-se com diclorometano (3 × 100 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas da extracção ácida sobre sulfato de sódio, concentrou-se e finalmente purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 10/1) para produzir o produto desejado (2,31 g, 34% em 3 passos). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) 3,30-3,90 (m, 8H), 7,10-8,20 (m, sinais duplos devidos as isómeros E/Z, 6H), 10,82 (s, 1H).

### Passo D

Dissolveu-se o composto nitro (2,3 g, 6,4 mmol) do Passo C em metanol (50 mL) e agitou-se com 10% de Pd/C sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e lavou-se exaustivamente com metanol. Finalmente, concentrou-se o filtrado *in vacuo* e purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 10/1) para produzir o produto desejado (1,78 g, 84%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) 3,30-3,90 (m, 8H), 7,22 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 10,85 (s largo, 1H).

EXEMPLO PREPARATIVO 97Passo A

Suspendeu-se ácido picolínico (3,0 g, 24,3 mmol) em  $\text{SOCl}_2$  (15 mL). Após adição de dimetilformamida (5 gotas), agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas. A evaporação do solvente produziu o cloreto de ácido correspondente como o sal de HCl. Sem qualquer purificação adicional, suspendeu-se o sólido em 120 mL de diclorometano. Após adição de diisopropiletilamina (12,7 mL, 73 mmol) e Boc-piperazina (4,8 g, 25,5 mmol), agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro à temperatura ambiente. Colocou-se a mistura resultante em água (500 mL) e extraiu-se com diclorometano ( $2 \times 100$  mL). A secagem sobre sulfato de sódio resultou em produto suficientemente puro que foi utilizado no Passo B sem qualquer purificação adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) 1,63 (s, 9H), 3,21 (dd, 4H), 3,61 (dd, 4H), 7,57 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H).

Passo B

Dissolveu-se o material em bruto do Passo A em ácido trifluoroacético/diclorometano (75 mL, 4/1). Após agitação durante 2 dias, colocou-se a mistura reaccional em hidróxido de sódio 1 N (400 mL). A extracção com diclorometano ( $2 \times 100$  mL) e secagem sobre sulfato de sódio resultou em produto suficientemente puro que foi utilizado no Passo C sem qualquer purificação adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) 2,77 (dd, 2H), 2,83 (dd, 1H), 3,38 (dd, 2H), 3,64 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Passo C

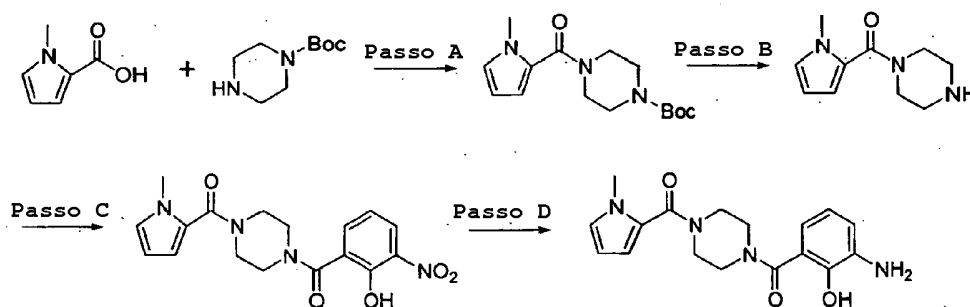
Dissolveu-se o material em bruto (1,35 g, 7,06 mmol) do Passo B em diclorometano (50 mL). Após adição de di-

isopropiletilamina (3,7 mL, 21,2 mmol), ácido 3-nitrossalicílico (1,36 g, 7,41 mmol) e PyBrOP (3,62 g, 7,77 mmol), agitou-se a mistura resultante de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de ser colocada em hidróxido de sódio 1 N (300 mL). A extracção com diclorometano (2 × 100 mL) removeu quaisquer subprodutos de PyBrOP. Acidificou-se a fase aquosa com HCl 3 N. O ajustamento do pH com solução saturada de carbonato de sódio até pH quase neutro precipitou o composto desejado da solução. Subsequentemente, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 × 100 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas da extracção neutra sobre sulfato de sódio, concentrou-se e finalmente purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 20/1) para produzir o produto desejado (1,35 g, 16% em 3 passos). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,30-3,95 (m, 8H), 7,22 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 10,82 (s, 1H).

#### Passo D

Dissolveu-se o composto de nitro (1,35 g, 3,79 mmol) do Passo C em metanol (60 mL) e agitou-se com 10% de Pd/C sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e lavou-se exaustivamente com metanol. Finalmente, concentrou-se o filtrado *in vacuo* e purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 20/1) para produzir o produto desejado (1,10 g, 89%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,50-3,85 (m, 8H), 6,47 (dd 1H), 6,74 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 98



### Passo A

Dissolveu-se ácido 1-metil-2-pirrolecarboxílico (2,5 g, 20,0 mmol) em diclorometano (50 mL). Após adição de PyBrOP (16,3 g, 35,0 mmol), di-isopropiletilamina (14,0 mL, 73,0 mmol) e Boc-piperazina (5,5 g, 30,0 mmol), agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de ser colocada em hidróxido de sódio 1 N (200 mL). A extracção com diclorometano (2 × 100 mL) removeu todos os subprodutos de PyBrOP. Acidificou-se a fase aquosa com HCl 3 N. O ajustamento do pH com solução saturada de carbonato de sódio até quase pH neutro precipitou o composto desejado. Subsequentemente extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 × 100 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas da extracção neutra sobre sulfato de sódio. A remoção do solvente resultou em produto suficientemente puro que foi utilizado no Passo B sem qualquer purificação adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) 1,59 (s, 9H) 3,21 (dd, 4H), 3,61 (dd, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,01 (d, 1H).

### Passo B

Dissolveu-se o material em bruto do Passo A em ácido trifluoroacético/diclorometano (75 mL, 4/1). Após agitação durante 3 h, colocou-se a mistura reaccional em hidróxido de sódio 1 N (400 mL). A extracção com diclorometano (3 × 100 mL) e secagem sobre sulfato de sódio resultaram em produto suficientemente puro que foi utilizado no Passo C sem qualquer purificação adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) 2,79 (dd, 4H), 3,62 (dd, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,96 (d, 1H).

### Passo C

Dissolveu-se o material em bruto (3,15 g, 16,3 mmol) do Passo B em diclorometano (100 mL). Após adição de di-isopropiletilamina (8,5 mL, 49,0 mmol), ácido 3-nitrossalicílico (3,13 g, 17,1 mmol) e PyBrOP (9,11 g, 19,6 mmol), agitou-se a mistura resultante de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de ser colocada em hidróxido de sódio 1 N (400 mL). A extracção com diclorometano (2 × 100 mL) removeu todos os produtos de PyBrOP. Acidificou-se depois cuidadosamente a fase aquosa com HCl 3 N até a cor da



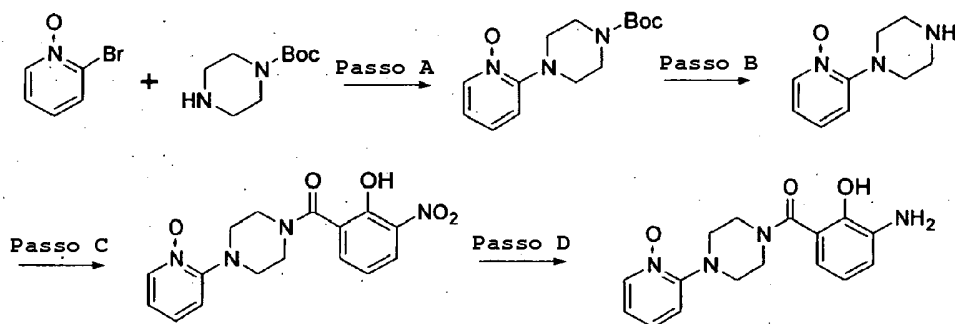
solução mudar de cor-de-laranja para amarelo e o composto desejado precipitar da solução.

Extraíu-se subsequentemente a fase aquosa com diclorometano (3 × 100 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas da extracção ácida sobre sulfato de sódio e concentrou-se *in vacuo* para produzir o produto desejado. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,35-3,85 (m, 8H), 3,79 (s, 3H), 6,13 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 10,83 (s, 2H).

#### Passo D

Suspendeu-se o composto de nitro em bruto do Passo C em metanol (60 mL) e agitou-se com 10% de Pd/C sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e lavou-se exaustivamente com metanol. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* e purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 10/1) para produzir o produto desejado (2,61 g, 40% para 4 passos). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,45-4,80 (m, 8H), 3,79 (s, 3H), 6,17 (dd, 1H), 6,45 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,01 (d, 1H).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 99



#### Passo A

Aqueceram-se cloridrato de N-óxido de 2-bromopiridina (1,13 g, 5,37 mmol) e Boc-piperazina (1,50 g, 8,06 mmol) a 80°C em piridina (10 mL) de um dia para o outro. Colocou-se a mistura reaccional em água (300 mL) e depois extraiu-se com diclorometano (2 × 100 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, concentrou-se e

finalmente purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 10/1) para produzir o produto desejado (500 mg, 33%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d-CDCl}_3$ ) 1,60 (s, 9H), 3,46 (dd, 4H), 3,78 (dd, 4H), 6,99 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H).

#### Passo B

Agitou-se o produto purificado (500 mg, 1,79 mmol) durante 30 min com HCl 4 N/dioxano (15 mL). A evaporação do solvente produziu a amina em bruto (465 mg) como múltiplo sal de HCl que foi utilizado no Passo C sem qualquer purificação adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) 3,38 (m, 4H), 4,81 (m, 4H), 7,34 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H).

#### Passo C

Suspendeu-se o material em bruto (370 mg, 1,48 mmol) do Passo B em diclorometano (20 mL). Após adição de diisopropiletilamina (2,6 mL, 14,8 mmol), ácido 3-nitrossalicílico (406 mg, 2,22 mmol) e PyBrOP (1,21 g, 2,59 mmol), agitou-se a mistura de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de ser colocada em hidróxido de sódio 1 N (50 mL). A extracção com diclorometano (2 × 50 mL) removeu todos os produtos de PyBrOP. Acidificou-se depois cuidadosamente a fase aquosa (pH~4-5) com HCl 3 N e extraiu-se com diclorometano (3 × 50 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas da extracção ácida sobre sulfato de sódio, concentrou-se *in vacuo* e purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 10/1) para produzir o produto desejado (330 mg, 65%).

LCMS calculada: 344,1, encontrada:  $(\text{M}+1)^+$  345,1

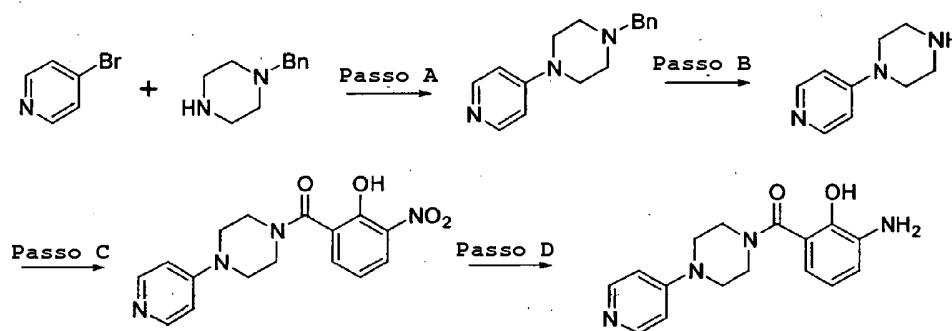
#### Passo D

Dissolveu-se hidrossulfito de sódio (1,05 g) em água (3,0 mL) para produzir uma solução 1,5 N. A adição de dioxano (3,0 mL) foi seguida por injeção de hidróxido amónio conc. (0,60 mL, produz uma concentração 1,0 N). Após adição do composto de nitro (100 mg, 0,29 mmol), agitou-se a mistura reaccional 0,5 h. Subsequentemente, removeu-se o solvente e suspendeu-se o resíduo em diclorometano/metanol (10/1). A filtração através de celite removeu a maioria dos

saís. A purificação final por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = 5/1) produziu o produto desejado (68 mg, 75%).

LCMS calculada: 314,14, encontrada:  $(M+1)^+$  315,1

#### EXEMPLO PREPARATIVO 100



##### Passo A

Dissolveu-se cloridrato de 4-bromopiridina (3,0 g, 15,4 mmol) em água (15 mL). Após adição de N-benzilpiperazina (14,8 mL, 85,0 mmol) e de 500 mg de sulfato de cobre, aqueceu-se a mistura reaccional de um dia para o outro a 140°C. Extraiu-se o produto resultante com éter (5 × 75 mL), secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se. A purificação final por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol/ $\text{NH}_4\text{OH}$  = 10/1/0,1) produziu o produto desejado (2,16 g, 55%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d-CDCl}_3$ ) 2,68 (dd, 4H), 3,45 (dd, 4H), 6,76 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 8,38 (d, 2H).

##### Passo B

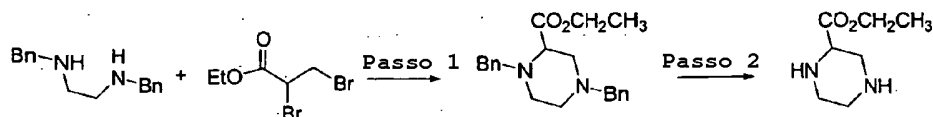
Suspendeu-se a benzilamina (2,16 g, 8,54 mmol) do Passo A, formato de amónio (2,71 g, 43,0 mmol) e Pd(C) (10%, 1,0 g) em metanol (50 mL) e levou-se ao refluxo durante 3 h. Removeu-se o paládio por filtração e concentrou-se o filtrado. Utilizou-se o produto suficientemente puro no Passo C sem qualquer purificação adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d-CDCl}_3$ ) 2,48 (s largo, 1H), 3,13 (dd, 4H), 3,41 (dd, 4H), 7,78 (d, 2H), 8,39 (d, 2H).

Passo C

Dissolveu-se o material em bruto (1,15 g, 7,06 mmol) do Passo B em diclorometano (50 mL). Após adição de diisopropiletilamina (4,7 mL, 42,4 mmol), ácido 3-nitrossalicílico (1,94 g, 10,6 mmol) e PyBrOP (5,78 g, 12,3 mmol), agitou-se a mistura resultante de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de ser colocada em hidróxido de sódio 1 N (300 mL). A extracção com diclorometano (2 × 100 mL) removeu todos os produtos de PyBrOP. Acidificou-se cuidadosamente a fase aquosa até pH~5-6 com HCl 3 N e extraiu-se com diclorometano (3 × 100 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas da extracção neutra sobre sulfato de sódio, concentrou-se e finalmente purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH = 10/1/0,1) para produzir o produto desejado (850 mg, 37% para 2 passos).

Passo D

Dissolveu-se o composto de nitro (850 mg, 2,59 mmol) do Passo C em metanol (40 mL) e agitou-se com 10% de Pd/C sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e lavou-se exaustivamente com metanol. Finalmente, concentrou-se o filtrado *in vacuo* e purificou-se por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH = 10/1/0,1) para produzir o produto desejado (650 g, 84%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,40-3,75 (m largo, 8H), 6,49 (dd, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 8,28 (d, 2H).

EXEMPLO PREPARATIVO 101Passo 1

Combinaram-se N,N'-dibenzileetano-1,2-diamina (20 mL, 0,0813 mol), trietilamina (22,66 mL, 0,1626 mol) e benzeno (100 mL) num balão de fundo redondo. Adicionou-se gota a gota uma solução de éster de etilo de ácido 2,3-dibromo-

propiónico (11,82 mL, 0,0813 mol) em benzeno (50 mL). Levou-se a solução ao refluxo de um dia para o outro e monitorizou-se por TLC (20% de acetato de etilo/hexano). Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, depois filtrou-se e lavou-se com benzeno. Concentrou-se o filtrado e depois purificou-se por cromatografia em coluna (15% de acetato de etilo/hexano). Isolou-se o produto como um óleo (25,42 g, 0,0752 mol, 92%). MS: calculada: 338,20, encontrada: 339,2

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,23 (t, 3H), 2,48 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,91 (d, 1H), 4,17 (m, 2H), 7,27 (m, 10H).

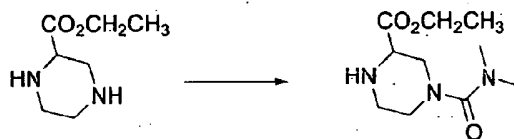
## Passo 2

Num vaso agitador de Parr, combinaram-se o éster (25,43 g, 0,075 mol) e metanol (125 mL). Purgou-se o vaso com árgon e adicionou-se catalisador de paládio (5% sobre carbono, 2,5 g). Agitou-se o sistema sob uma atmosfera de hidrogénio de um dia para o outro. A TLC (20% de acetato de etilo/hexano) indicou que a reacção estava completa. Filtrou-se a mistura reaccional através de um leito de celite e lavou-se com metanol. Concentrou-se o filtrado e isolou-se o produto como um sólido (11,7 g, 0,074 mol, 98%).

MS: calculada: 158,11, encontrada: 159,2

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,27 (t, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,96 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 4,18 (m, 2H).

## EXEMPLO PREPARATIVO 102



Combinaram-se éster de etilo de ácido piperazina-2-carboxílico (3,11 g, 0,0197 mol), di-isopropiletilamina (5,15 mL, 0,0296 mol) e diclorometano (200 mL) num balão de fundo redondo. Enquanto se agitava à temperatura ambiente, adicionou-se gota a gota uma solução de cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo (1,81 mL, 0,0197 mol) em diclorometano (20 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora. Após este período, concentrou-se a mistura reaccional e utilizou-se no passo seguinte sem mais purificação. (99% de


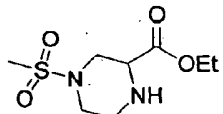
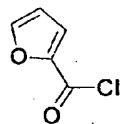
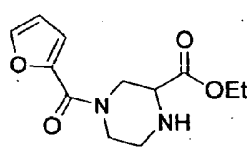
rendimento).

MS: calculada: 229,14, encontrada: 230,1

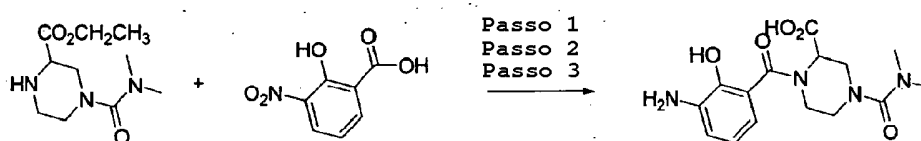
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,30 (t, 3H), 2,85 (s, 6H), 3,10 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,21 (q, 2H).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 103-104

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 102, prepararam-se os produtos listados na Tabela abaixo utilizando o cloreto disponível comercialmente que se mostra e o éster de etilo de ácido piperazina-2-carboxílico do Exemplo Preparativo 101.

Exemplo	Cloreto	Produto	1. Rendimento (%) 2. $(\text{M}+1)^+$
103			1. 99% 2. 237,1
104			1. 62% 2. 253,1

#### EXEMPLO PREPARATIVO 105



##### Passo 1

Combinaram-se ácido 3-nitrossalicílico (3,61 g, 0,0197 g), DCC (2,03 g, 0,0099 mol) e acetato de etilo (130 mL) num balão de fundo redondo e agitou-se durante 15 min. Adicionou-se éster de etilo de ácido 4-dimetilcarbamoil-piperazina-2-carboxílico (4,51 g, 0,0197 g) e agitou-se a mistura reaccional durante 72 horas. Concentrou-se a mistura reaccional e depois dissolveu-se em diclorometano. Lavou-se a fase orgânica uma vez com hidróxido de sódio 0,1 N.

Extraíu-se a fase aquosa uma vez com diclorometano. Acidificou-se a fase aquosa e lavou-se três vezes com acetato de etilo. Concentrou-se a fase aquosa e purificou-se por cromatografia em coluna (5% de metanol/DCM).

MS: calculada: 394,15, encontrada: 395,0

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,32 (t, 3H), 2,86 (m, 7H), 3,15 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 4,24 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 10,86 (s largo, 1H).

### Passo 2

Combinaram-se éster de etilo de ácido 4-dimetilcarbamoil-1-(2-hidroxi-3-nitro-benzoil)-piperazina-2-carboxílico (0,80 g, 0,002 mol) e metanol (50 mL) num balão de fundo redondo. Purgou-se o sistema com árgon. Adicionou-se à solução 5% de paládio sobre carbono (~100 mg). Purgou-se o balão com hidrogénio e agitou-se de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de um leito de celite e lavou-se com metanol. Concentrou-se o material e depois purificou-se por cromatografia em coluna (6% de metanol/DCM). Produto isolado (0,74 g, 0,002 mol, 100%).

MS: calculada: 364,17, encontrada: 365,1

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,27 (t, 3H), 2,85 (m, 8H), 3,18 (1H), 3,45 (m, 3H), 4,19 (m, 3H), 3,90 (m, 3H)

### Passo 3

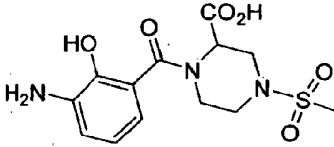
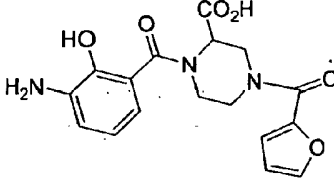
Suspendeu-se éster de etilo de ácido 1-(3-amino-2-hidroxi-benzoil)-4-dimetilcarbamoil-piperazina-2-carboxílico (0,74 g, 0,002 mol) numa solução de dioxano (10 mL) e água (10 mL). Adicionou-se hidróxido de lítio (0,26 g, 0,0061 mol) e agitou-se a mistura durante duas horas. Acidificou-se a solução até pH=6 com HCl 3 N e depois extraiu-se com butanol. Combinaram-se os extractos, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se.

MS: calculada: 336,14, encontrada: 337,1

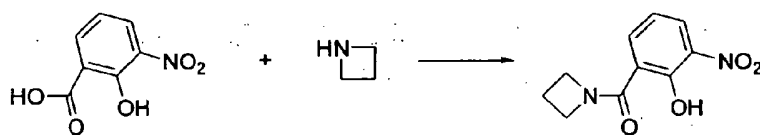
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 2,86 (m, 7H), 3,23 (m, 3H), 3,54 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 7,23 (m, 1H).

### EXEMPLO PREPARATIVO 106-107

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 105, prepararam-se os produtos listados na Tabela abaixo utilizando a amina do Exemplo Preparativo indicado e ácido 3-nitrossalicílico.

Exemplo	Anilina	Produto	1. Rendimento (%) 2. (M+1) <sup>+</sup> 3. Nota
106	103		1. 91% 2. Não observado 3. Usou-se níquel de Raney no Passo 2
107	104		1. 24% 2. 360,0 3. Para o Passo 1 usou-se PyBrOP/DIEA em DCM

#### EXEMPLO PREPARATIVO 108



#### Passo A

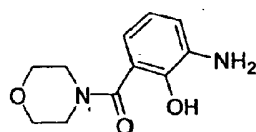
Dissolveu-se ácido 3-nitrossalicílico (1,0 g, 5,5 mmol) em acetato de etilo (20 mL). Adicionou-se 1,3-diciclohexilcarbodi-imida (0,568 g, 2,8 mmol) e agitou-se a mistura durante aproximadamente 10 minutos e arrefeceu-se até 0°C. Durante este período formou-se um precipitado. Adicionou-se azetidina (0,39 mL, 5,8 mmol) e agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. Após este período arrefeceu-se a mistura reaccional até 0°C e filtrou-se. Lavou-se o sólido recolhido com acetato de etilo gelado. Concentrou-se o filtrado e purificou-se por cromatografia em coluna (80% de EtOAc/Hex) para dar o produto (476 mg, 39,0%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,2,40 (m, 2H), 4,38 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 12,88 (m, 1H) ppm.

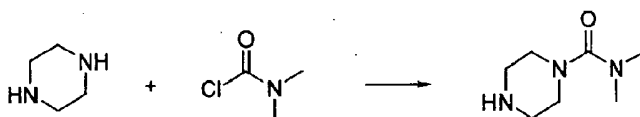


Passo B

Dissolveu-se o composto de nitro (0,48 g, 2,1 mmol) do Exemplo Preparativo 32 Passo A em metanol (25 ml) e agitou-se com 10% de Pd/C sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite, concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar o produto (344 mg, 90%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,52(m, 2H), 4,57 (s largo, 4H), 6,75 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 12,71 (s largo, 1H) ppm.

EXEMPLO PREPARATIVO 109

Essencialmente do mesmo modo como descrito no Exemplo Preparativo 108 anterior, obteve-se o produto de morfolino-amina.

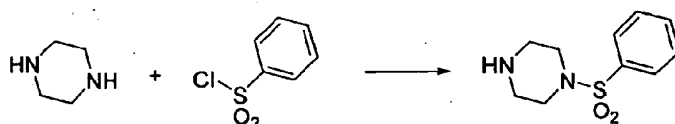
EXEMPLO PREPARATIVO 110

Dissolveu-se piperazina (4,9 g, 0,057 mol) em diclorometano (100 mL). À solução à temperatura ambiente, adicionou-se gota a gota cloreto de N,N'-dimetilcarbamoilo (1,0 mL, 0,011 mol). Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora. Após este período adicionou-se hidróxido de potássio 1 N (200 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa três vezes com diclorometano. Combinaram-se as fracções orgânicas e secou-se sobre sulfato de sódio. A filtração e concentração proporcionaram o produto, sem mais purificação, como um óleo (1,16 g, 13%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1,95 (s, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,86 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

MS: calculada: 157,12, encontrada: 158,1.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 111

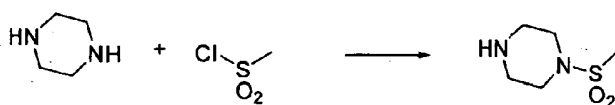


Dissolveu-se piperazina (4,9 g, 0,057 mol) em HCl 1 N (100 mL). À solução à temperatura ambiente, adicionou-se gota a gota uma solução de cloreto de fenilsulfonilo (1,45 mL, 0,011 mol) em acetonitrilo (25 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos. Após este período extraiu-se a mistura reaccional duas vezes com acetato de etilo. A solução foi depois tornada básica com hidróxido de potássio 1 N e extraiu-se três vezes com diclorometano. Combinaram-se as fracções de diclorometano e secou-se sobre sulfato de magnésio. A filtração e concentração proporcionaram o produto, sem mais purificação, como um sólido (1,22 g, 9,4%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 2,94 (m, 8H), 7,56 (m, 3H), 7,76 (m, 2H).

MS: calculada: 226,08, encontrada: 227,1.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 112

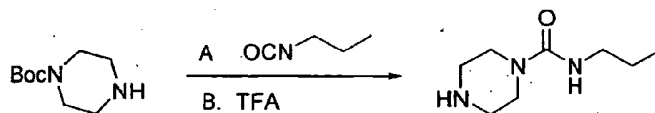


Dissolveu-se piperazina (4,9 g, 0,057 mol) em diclorometano (100 mL). À solução à temperatura ambiente, adicionou-se gota a gota cloreto de metanossulfonilo (0,85 mL, 0,011 mol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos. Após este período adicionou-se hidróxido de potássio 1 N (200 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa três vezes com diclorometano. Combinaram-se as fracções orgânicas e secou-se sobre sulfato de sódio. A filtração e concentração proporcionaram o produto, sem mais purificação, como um sólido (1,07 g, 11%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1,75 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

MS: calculada: 164,06, encontrada: 165,1.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 113



#### Passo A

Dissolveu-se Boc-piperazina (3,0 g, 0,0161 mol) em diclorometano (100 mL). À solução à temperatura ambiente, adicionou-se isocianato de propilo (1,51 mL, 0,0161 mol). Agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro. Após este período diluiu-se a mistura reaccional com hidróxido de potássio 1 N (200 mL) e extraiu-se seis vezes com diclorometano. Combinaram-se as fracções orgânicas e secou-se sobre sulfato de magnésio. A filtração e concentração proporcionaram o produto como um sólido.

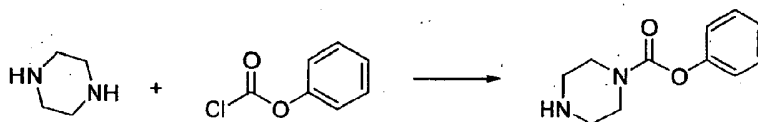
#### Passo B

Dissolveu-se o produto do Passo A anterior numa solução de 30% de ácido trifluoroacético/diclorometano e agitou-se de um dia para o outro. Após este período adicionou-se uma solução de hidróxido de potássio 1 N (200 mL) à mistura reaccional. Extraíu-se a fase aquosa um total de seis vezes com diclorometano. Combinaram-se as fracções orgânicas e secou-se sobre sulfato de sódio. A filtração e concentração proporcionaram o produto (1,37 g, 50%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 0,92 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,01 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 4,61 (s largo, 1H).

MS: calculada: 171,14, encontrada: 172,0.

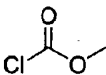
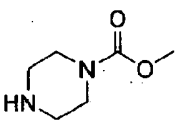
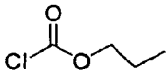
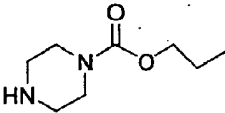
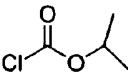
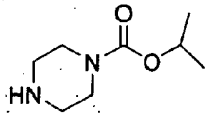
#### EXEMPLO PREPARATIVO 114

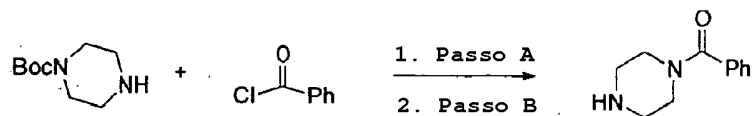


Dissolveu-se piperazina (4,9 g, 0,0569 mol) em HCl 1 N (70 mL). À solução à temperatura ambiente, adicionou-se gota a gota uma solução de cloroformato de fenilo (1,43 mL, 0,0114 mol) em acetonitrilo (25 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos. Após este período extraiu-se a mistura reaccional duas vezes com acetato de etilo. A solução foi depois tornada básica com hidróxido de potássio 1 N e extraiu-se três vezes com diclorometano. Combinaram-se as fracções de diclorometano e secou-se sobre sulfato de magnésio. A filtração e concentração proporcionaram o produto, sem mais purificação, como um sólido (2,12 g, 18%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1,78 (s, 1H), 2,91 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 7,11 (2H), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 2H). MS: calculada: 206,24, encontrada: 207,1.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 115-117

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 112, prepararam-se os produtos listados na Tabela abaixo utilizando o cloroformato disponível comercialmente que se mostra e piperazina.

Exemplo	Cloroformato	Produto	1. Rendimento (%) 2. (M+1) <sup>+</sup>
115			1. 54% 2. 144,9
116			1. 17% 2. 173,0
117			1. 69% 2. 173,0

EXEMPLO PREPARATIVO 118Passo A

Dissolveu-se Boc-piperazina (3,01 g, 0,0161 mol) em diclorometano (100 mL) em conjunto com di-isopropiletilamina (5,61 mL, 0,0322 mol). À solução à temperatura ambiente, adicionou-se gota a gota cloreto de benzoílo (1,87 mL, 0,0161 mol). Agitou-se a mistura reaccional várias horas. Após este período concentrou-se a mistura reaccional e purificou-se o produto por cromatografia em coluna (10% de MeOH/DCM). Isolou-se o produto protegido com Boc como um sólido (5,21 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1,47 (s, 9H), 3,45 (m, 8H), 7,41 (m, 5H),

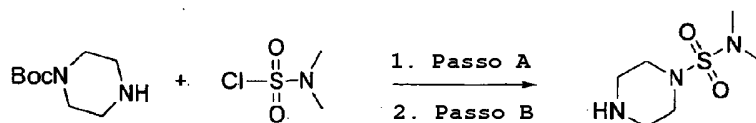
MS: calculada: 290,16, encontrada: 290,8.

Passo B

Dissolveu-se o produto do Passo A anterior numa solução de 50% de ácido trifluoroacético/diclorometano e agitou-se de um dia para o outro. Após este período diluiu-se a mistura reaccional com hidróxido de potássio 1 N (200 mL) e separou-se a fase orgânica. Extraiu-se depois a fase aquosa seis vezes com diclorometano. Combinaram-se as fracções orgânicas e secou-se sobre sulfato de magnésio. A filtração e concentração proporcionaram o produto (2,93 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1,92 (s, 1H), 2,87 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 7,39 (s, 5H).

MS: calculada: 190,11, encontrada: 191,1.

EXEMPLO PREPARATIVO 119

### Passo A

Dissolveu-se Boc-piperazina (3,0 g, 0,0161 mol) em diclorometano (100 mL) em conjunto com di-isopropiletilamina (3,1 mL, 0,0177 mol). À solução à temperatura ambiente, adicionou-se gota a gota cloreto de N,N'-dimetilsulfamoilo (1,73 mL, 0,0161 mol). Agitou-se a mistura reaccional durante várias horas. Após este período diluiu-se a mistura reaccional com água (100 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa seis vezes com diclorometano. Combinaram-se as fracções orgânicas e secou-se sobre sulfato de magnésio. A filtração e concentração proporcionaram o produto, sem mais purificação, como um sólido (4,53 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1,47 (s, 9H), 2,84 (s, 6H), 3,21 (m, 4H), 3,48 (m, 4H).

MS: calculada: 293,14, encontrada: 194,1 (M-Boc) $^+$ .

### Passo B

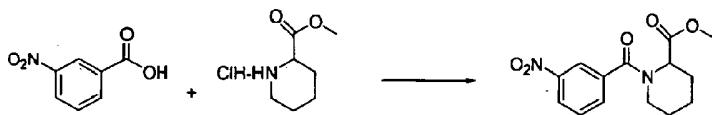
Dissolveu-se o produto do Passo A anterior em solução de 30% de ácido trifluoroacético/diclorometano e agitou-se de um dia para o outro. Após este período diluiu-se a mistura reaccional com água e utilizou-se hidróxido de potássio 1 N para tornar a fase aquosa ligeiramente básica. Extraíu-se a fase aquosa um total de sete vezes com diclorometano. Combinaram-se as fracções orgânicas e secou-se sobre sulfato de sódio. A filtração e concentração proporcionaram o produto (2,96 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 2,03 (s, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,92 (m, 4H), 3,23 (m, 4H).

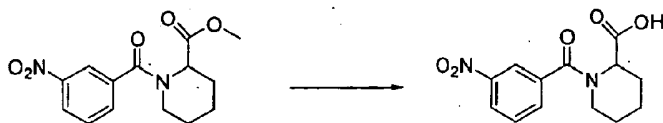
MS: calculada: 193,09, encontrada: 194,1.

### EXEMPLO PREPARATIVO 120

#### Passo A



Essencialmente do mesmo modo como descrito no Exemplo Preparativo 105, Passo 1, utilizando ácido 3-nitrobenzóico em vez de ácido 3-nitrossalicílico, preparou-se o produto de éster de metilo.

Passo B

Dissolveu-se o éster de metilo (1,79 g, 6,1 mmol) do Passo A anterior em dioxano/água (20 mL/15 mL) à temperatura ambiente. Adicionou-se hidróxido de lítio (0,258 g, 6,2 mmol) à solução. Após algumas horas adicionou-se mais hidróxido de lítio (0,128 g, 3,0 mmol) e agitou-se a mistura reaccional outra hora. Após este período concentrou-se a mistura reaccional e depois retomou-se em água. Extraíu-se a solução duas vezes com éter. Acidificou-se depois a fase aquosa e extraíu-se três vezes com acetato de etilo. Secaram-se então as fracções orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Isolou-se o produto por cromatografia em coluna (95% de EtOAc/Hex, 0,05% de HOAc) para dar o produto (1,66 g, 98%)

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,49 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,44 (m, 1H) 3,32 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,32 (m, 2H), 10,04 (s largo, 1H) ppm.

Passo C

Dissolveu-se o composto de nitro num excesso de metanol (20 mL) e cobriu-se por um manto de árgon. Adicionou-se 5% de paládio sobre carbono (catalítico) e ligou-se um balão de hidrogénio ao vaso. Purgou-se a atmosfera do sistema sob vácuo e substituiu-se por hidrogénio. Repetiu-se este passo um total de três vezes. Agitou-se depois a mistura reaccional sob hidrogénio de um dia para o outro. Após este período removeu-se o balão e filtrou-se a solução através de celite seguindo-se por várias lavagens com metanol. Concentrou-se o filtrado e secou-se na linha de vácuo para proporcionar o produto de anilina desejado (1,33 g, 90%).

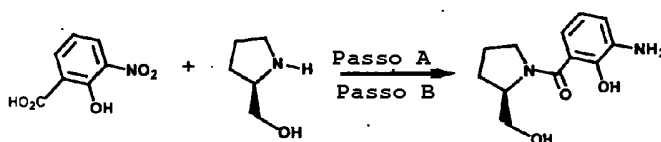
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,40 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 2,33 (m, 1H) 3,18 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 6,12 (s largo, 2H), 6,75 (m, 2H), 7,12 (m, 1H) ppm.

Espectro de massa, calculada: 248, encontrada: 249,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

EXEMPLOS PREPARATIVOS 121-123

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 120, mas utilizando a amina disponível comercialmente e o ácido benzóico indicado, obtiveram-se os produtos intermediários na Tabela abaixo.

Ex.	Ácido carboxílico	Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. (M+1) <sup>+</sup> 3. Nota
121				1. 21% 2. 251,0
122				1. 21% 2. 265,0 3. Saltou-se o passo B
123				1. 15% 2. 264.0 3. Saltou-se o passo B

EXEMPLO PREPARATIVO 124Passo A

Combinaram-se ácido 3-nitrossalicílico (500 mg, 2,7 mmol), 1,3-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) (563 mg) e acetato de etilo (10 mL) e agitou-se durante 10 min. Adicionou-se (R)-(-)-2-pirrolidinametanol (0,27 mL) e



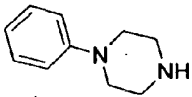
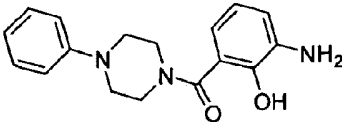
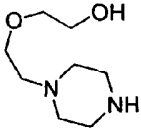
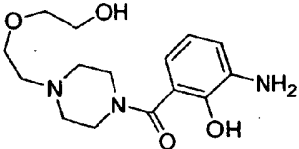
agitou-se a suspensão resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Removeu-se o sólido por filtração e o filtrado ou foi concentrado e purificado directamente ou lavado com NaOH 1 N. Acidificou-se a fase aquosa e extraiu-se com EtOAc. Secou-se a fase orgânica resultante sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia em placa preparativa (sílica gel, 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  saturado com AcOH) deu o composto desejado (338 mg, 46%,  $\text{MH}^+ = 267$ ).

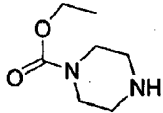
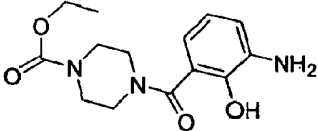
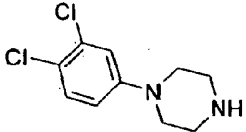
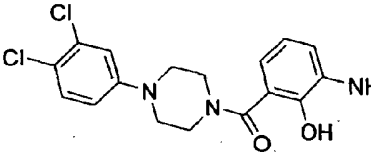
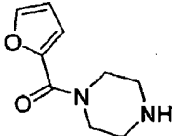
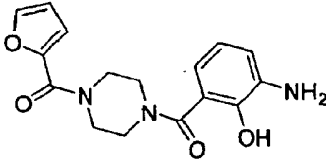
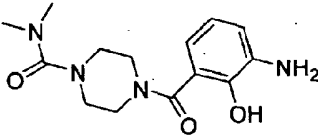
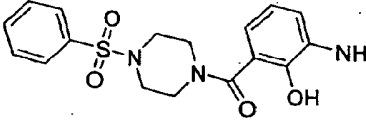
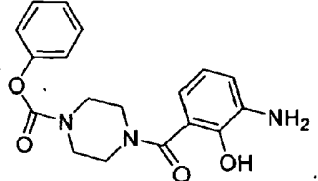
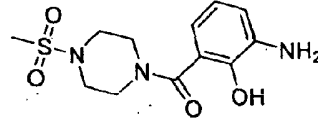
### Passo B

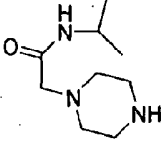
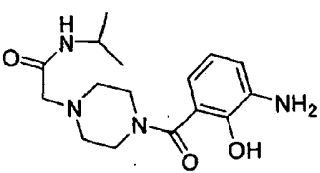
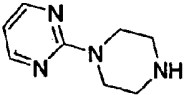
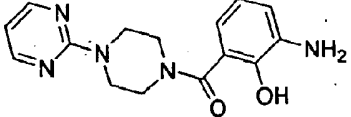
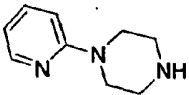
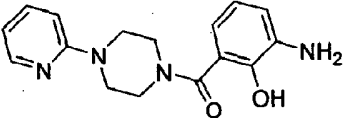
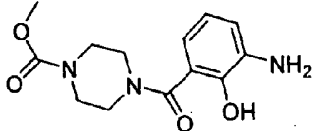
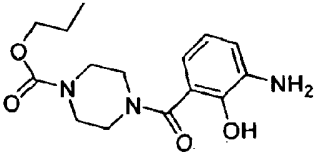
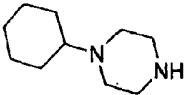
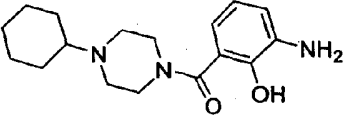
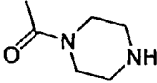
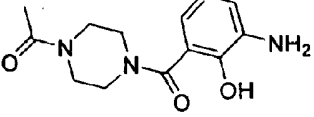
Agitou-se o produto do Passo A anterior com 10% de Pd/C sob uma atmosfera de hidrogénio gasoso de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite, concentrou-se o filtrado *in vacuo* e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna (sílica gel, 4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  saturado com  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para dar o produto (129 mg, 43%,  $\text{MH}^+ = 237$ ).

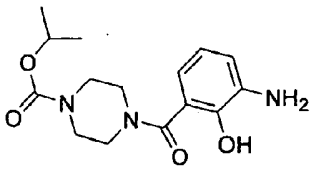
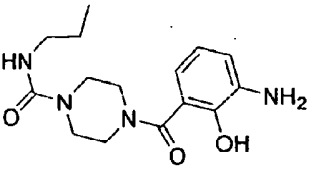
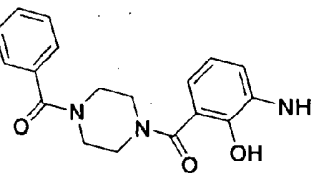
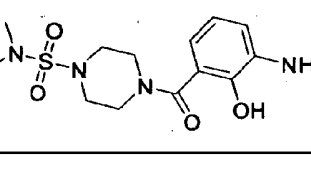
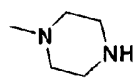
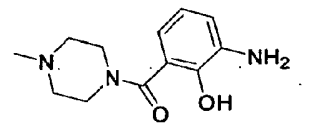
### EXEMPLOS PREPARATIVOS 125-145

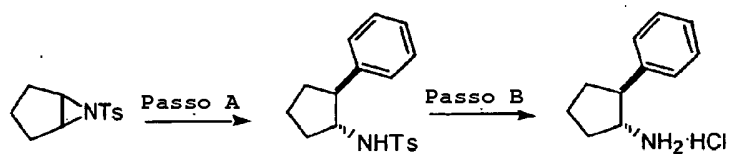
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 124, mas utilizando a amina disponível comercialmente ou a amina do Exemplo Preparativo indicado e ácido 3-nitrossalicílico, obtiveram-se os produtos na Tabela abaixo.

Ex.	Amina disponível comercialmente/do Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento (%) 2. $(\text{M}+1)^+$
125			1. 37% 2. 298,1
126			1. 31% 2. 310,1

Ex.	Amina disponível comercialmente/do Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento (%) 2. (M+1) <sup>+</sup>
127			1. 68% 2. 294,1
128			1. 54% 2. 365,9
129			1. 45% 2. 316,1
130	110		1. 59% 2. 293,1
131	111		1. 32% 2. 362,0
132	114		1. 36% 2. 342,0
133	112		1. 65% 2. 300,0

Ex.	Amina disponível comercialmente/do Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento (%) 2. (M+1) <sup>+</sup>
134			1. 48% 2. 321,1
135			1. 50% 2. 300,1
136			1. 56% 2. 299,2
137	115		1. 79% 2. 280,1
138	116		1. 64% 2. 307,1
139			1. 73% 2. 304,2
140			1. 34% 2. 264,0

Ex.	Amina disponível comercialmente/do Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento (%) 2. (M+1) <sup>+</sup>
141	117		1. 40% 2. 307,1
142	113		1. 91% 2. 307,1
143	118		1. 9.0% 2. 326,0
144	119		1. 42% 2. 329,0
145			1. 6.5% 2. 236,1

EXEMPLO PREPARATIVO 146Passo A

A uma solução de tosilaziridina [J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6844-6845) (0,5 g, 2,1 mmol) e Cu(acac)<sub>2</sub> (55 mg, 0,21 mmol) em THF (5 mL) a 0°C adicionou-se gota a gota


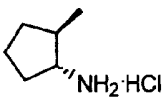
PhMgBr (3,5 ml, 3,0 M em THF) diluído com THF (8 mL) durante 20 min. Deixou-se a solução resultante aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e agitou-se 12 h. Adicionou-se  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. aq. (5 mL) e extraiu-se a mistura com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  15 mL). Combinaram-se as fases orgânicas, lavou-se com salmoura (1  $\times$  10 mL), secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo em bruto por TLC preparativa por eluição com hexano/EtOAc (4:1) para proporcionar 0,57 g (86% de rendimento) de um sólido. Utilizou-se a tosilamina purificada directamente no passo seguinte.


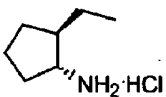
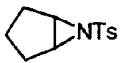
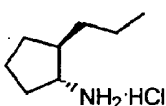
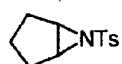
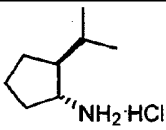
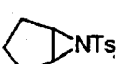
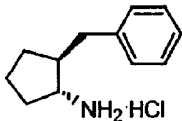
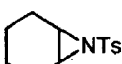
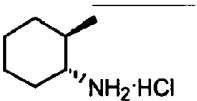
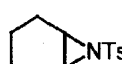
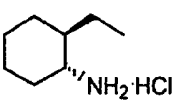

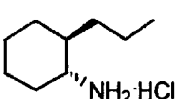

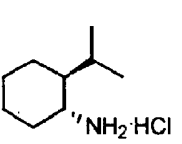
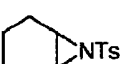
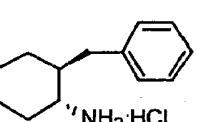
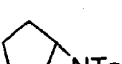
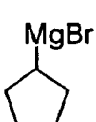
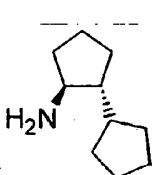
#### Passo B

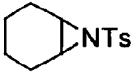
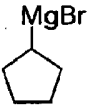
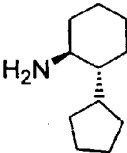

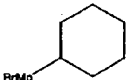
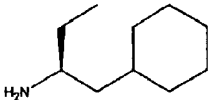

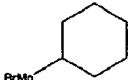
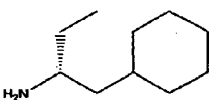
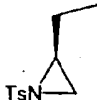
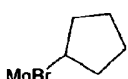
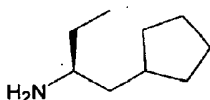

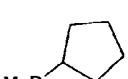
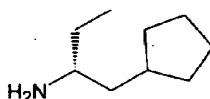
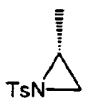
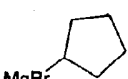
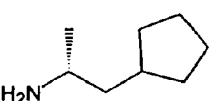

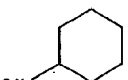
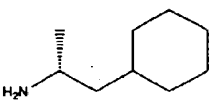

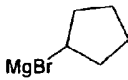
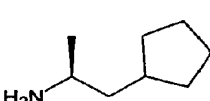

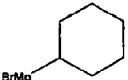
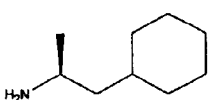
A uma solução de tosilamina (0,55 g, 1,75 mmol) em  $\text{NH}_3$  (20 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  adicionou-se sódio (0,40 g, 17,4 mmol). Agitou-se a solução resultante a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h após o que se tratou a mistura com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sólido e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. Uma vez fervido o  $\text{NH}_3$ , repartiu-se a mistura entre água (10 mL) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2  $\times$  10 mL). Combinaram-se as fases orgânicas, secou-se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrou-se sob pressão reduzida até um volume de ~20 mL. Adicionou-se  $\text{HCl}$  4 N em dioxano (5 mL) e agitou-se a mistura durante 5 min. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e recristalizou-se o resíduo em bruto resultante a partir de  $\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar 0,30 g (87% de rendimento) de um sólido.

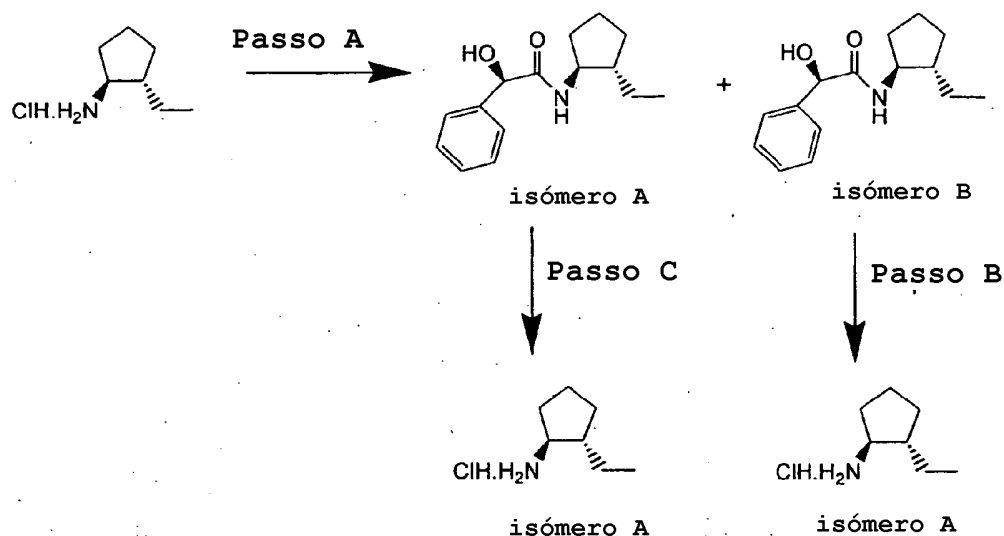
#### EXEMPLOS PREPARATIVOS 147-156.10

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 146 mas utilizando as tosilaziridinas requeridas e reagentes de Grignard listados na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de cloridrato de amina racémicos seguintes.

Ex. Prep.	Tosilaziridina	Reagente de Grignard	Cloridrato de amina	1. Rendimento (%)
147		MeMgBr		1. 19%

Ex. Prep.	Tosilaziridina	Reagente de Grignard	Cloridrato de amina	1. Rendimento (%)
148		EtMgBr		1. 56%
149		<i>n</i> -PrMgBr		1. 70%
150		<i>i</i> -PrMgCl		1. 41%
151		BnMgCl		1. 61%
152		MeMgBr		1. 61%
153		EtMgBr		1. 66%
154		<i>n</i> -PrMgBr		1. 80%
155		<i>i</i> -PrMgBr		1. 27%
156		BnMgCl		1. 79%
156.1				52%

Ex. Prep.	Tosilaziridina	Reagente de Grignard	Cloridrato de amina	1. Rendimento (%)
156.2				49%
156.3				61%
156.4				57%
156.5				64%
156.6				64%
156.7				45%
156.8				23%
156.9				40%
156.10				15%

EXEMPLO PREPARATIVO 156.11Passo A

A uma solução da amina (118 mg) do Exemplo Preparativo 148 em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) adicionou-se trietilamina (120  $\mu\text{l}$ ), ácido R-mandélico (164 mg), DCC (213 mg) e DMAP (8,8 mg), e deixou-se agitar durante 40 h. Diluiu-se a mistura com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se com cloreto de amónio saturado, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o material em bruto por cromatografia em placa preparativa (Hex/EtOAc 4:1) para proporcionar ambos os isómeros (A, 86 mg, 45%) (B, 90 mg, 48%).

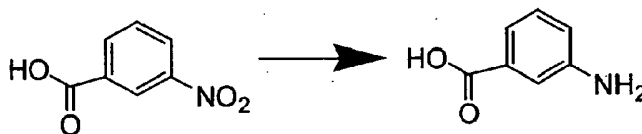
Passo B

Ao isómero B (90 mg) do passo anterior em dioxano (5 ml) adicionou-se  $\text{H}_2\text{SO}_4$  6 M (5 ml). Aqueceu-se a mistura reaccional a  $80^\circ\text{C}$  durante o fim-de-semana. Adicionou-se NaOH 2 M para basificar a mistura reaccional e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase de éter com salmoura, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Agitou-se o resíduo em HCl 4 N em dioxano durante 30 min, concentrou-se *in vacuo* e recristalizou-se em EtOH/éter para proporcionar 55 mg de produto (98%).

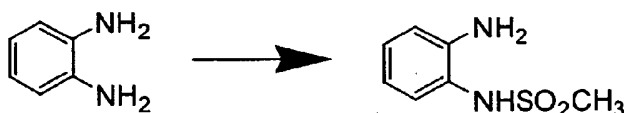
Passo C

Fez-se reagir isómero A (86 mg) seguindo o procedimento descrito no Passo B anterior para dar o sal de amina.



EXEMPLO PREPARATIVO 156.12

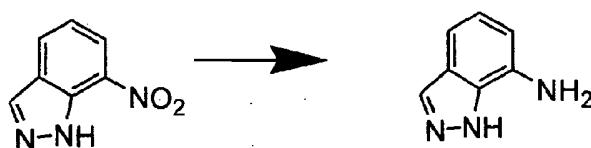
Reduziu-se o composto de nitro anterior seguindo o Exemplo Preparativo 2, Passo B.

EXEMPLO PREPARATIVO 156.13

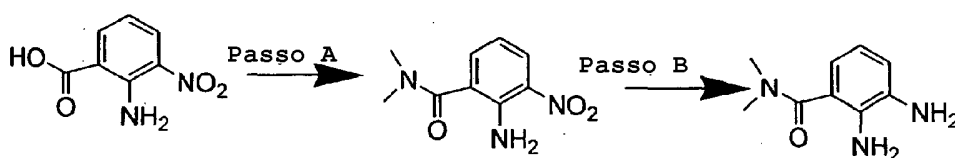
A uma solução de 1,2-fenilenodiamina (1,5 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) a  $0^\circ\text{C}$  adicionou-se TEA (2,91 ml), seguido pela adição gota a gota de  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  (1,07 ml). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Adicionou-se HCl 1 M e separaram-se as fases. Ajustou-se a fase aquosa a pH=11 com NaOH sólido, extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Neutralizou-se depois a fase aquosa basificada utilizando HCl 3 N e extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 1,8 g de produto (71%).

EXEMPLO PREPARATIVO 156.14

O composto anterior foi preparado utilizando o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 156.13, mas utilizando  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$ .

EXEMPLO PREPARATIVO 156.15

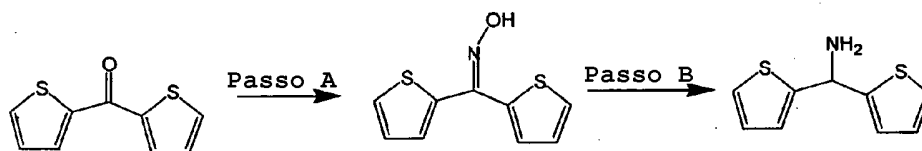
Reduziu-se o composto de nitro seguindo um procedimento similar como no Exemplo Preparativo 2, Passo B.

EXEMPLO PREPARATIVO 156.16Passo A

Fez-se reagir o ácido conhecido (410 mg) anterior (J. Med. Chem. 1996, 34, 4654.) seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 2, Passo A, para produzir 380 mg de um óleo (80%).

Passo B

Fez-se reagir a amida (200 mg) do passo anterior seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 2, Passo B, para produzir 170 mg de um óleo (100%).

EXEMPLO PREPARATIVO 156.17Passo A

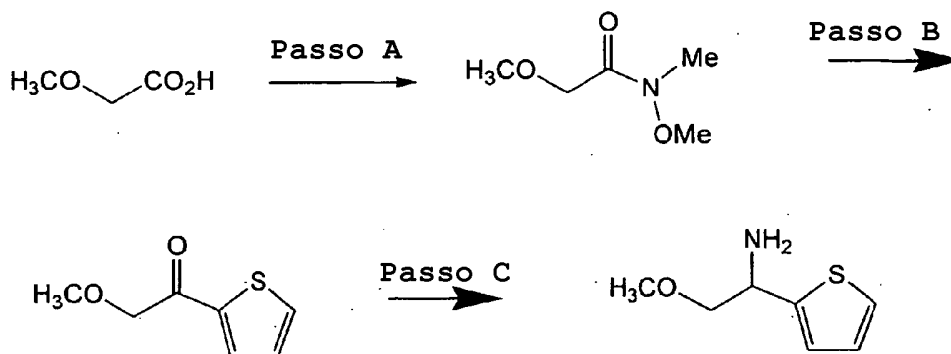
A uma solução de cetona (500 mg) em EtOH/água (3:1, 4 ml) à temperatura ambiente, adicionou-se cloridrato de

hidroxilamina (214 mg) seguido por NaOH para proporcionar uma mistura heterogénea. A reacção não ficou completa pelo que se adicionou outro equivalente de cloridrato de hidroxilamina e levou-se ao refluxo de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura reaccional até 0°C e tratou-se com HCl 3 N e extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 500 mg de produto (92%).

#### Passo B

A uma solução de oxima (300 mg) em THF (5 ml) a 0°C adicionou-se LiAlH<sub>4</sub> (266 mg) em porções. Agitou-se a solução heterogénea à temperatura ambiente durante 14 h e depois levou-se ao refluxo durante 8 h. Arrefeceu-se a solução a 0°C e adicionaram-se à mistura reaccional água, NaOH 2 M, água e éter. Filtrou-se a mistura através de um leito de celite. Tratou-se o filtrado com HCl 3 N. Arrefeceu-se a fase aquosa até 0°C, basificou-se com peletes de NaOH e extraiu-se com éter. Secou-se a fase de éter sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar o produto (143 mg, 69%).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 156.18



#### Passo A

Tratou-se ácido metoxiacético (14 mL) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL) e arrefecido num banho de gelo-água com DMF (0,9 mL) e cloreto de oxalilo (21 mL). Após agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrou-se a mistura *in vacuo* e redissolveu-se em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL). Adicionou-se N-metil-N-metoxilamina (20 g) e agitou-se a mistura à

temperatura ambiente de um dia para o outro. A filtração e concentração *in vacuo* proporcionaram a amida desejada (21 g, 89%).

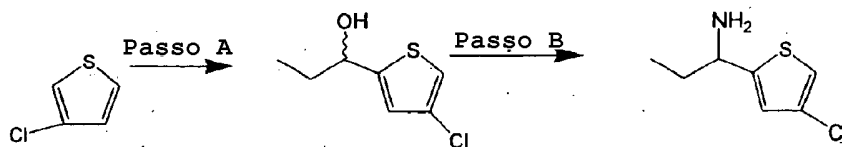
#### Passo B

A uma solução da amida anterior (260 mg) em THF (5 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  adicionou-se uma solução de 2-tienil-lítio (1 M em THF, 2,15 ml). Agitou-se a solução durante 2 h a  $-78^{\circ}\text{C}$  e aqueceu-se a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 2 h adicionais. Extinguiu-se a reacção com cloreto de amónio saturado e extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavou-se com salmoura, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 250 mg de produto (82%).

#### Passo C

Fez-se reagir a cetona do passo anterior (250 mg) através do procedimento descrito no Exemplo Preparativo 156.17 Passos A e B para produzir 176 mg da amina (79%).

#### EXEMPLO PREPARATIVO 156.19

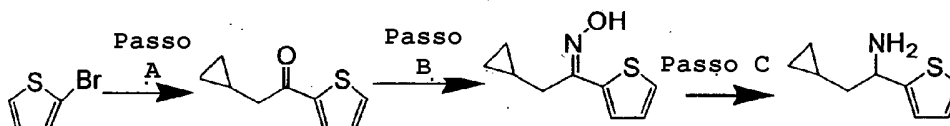


#### Passo A

A uma solução de 3-clorotiofeno (1,16 ml) em éter (20 ml) a  $-10^{\circ}\text{C}$  adicionou-se *n*-BuLi (2,5 M em hexano, 5 ml). Agitou-se depois a solução a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 20 min, adicionou-se gota a gota propionaldeído (0,82 ml) em éter (20 ml) e deixou-se aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Extinguiu-se a reacção com cloreto de amónio saturado e extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavou-se com salmoura, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 1,37 g de produto (62%).

Passo B

Fez-se reagir o álcool do Passo A anterior através dos procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 75.75, Passos B e C, para dar a amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 156.20Passo A

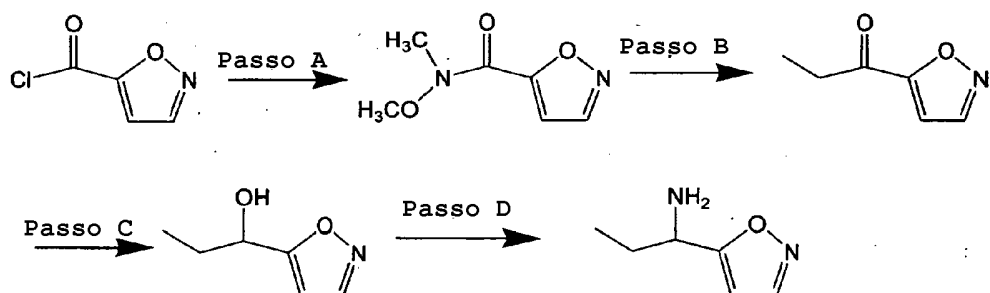
A uma solução de magnésio metálico (360 mg) em THF (15 ml) a 0°C adicionou-se gota a gota 2-bromotiofeno (1,45 ml) em THF (10 ml) durante 20 min. Aqueceu-se a solução à temperatura ambiente durante 3 h, arrefeceu-se de novo até 0°C após o que se adicionou uma solução de ciclopropilacetoneitrilo (1 g) em éter (30 ml), gota a gota através de uma seringa, e deixou-se aquecer à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Adicionou-se HCl 3 M e lavou-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Basificou-se a fase aquosa com peletes de NaOH e extraiu-se com éter, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 625 mg de produto (68%).

Passo B

Fez-se reagir a cetona fez-se reagir através do procedimento descrito no Exemplo Preparativo 156.17 Passo A para dar a oxima.

Passo C

Fez-se reagir a oxima do passo anterior através do procedimento descrito no Exemplo Preparativo 156.17 Passo B para dar a amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 156.21Passo A

A uma solução de  $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3 \cdot \text{HCl}$  (780 mg) e cloreto de ácido (1 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  adicionou-se piridina seca (1,35 ml) para proporcionar uma mistura heterogênea. Aqueceu-se a solução à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Adicionou-se  $\text{HCl}$  1 M à mistura reaccional e separou-se a fase orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 1 g de produto (85%).

Passo B

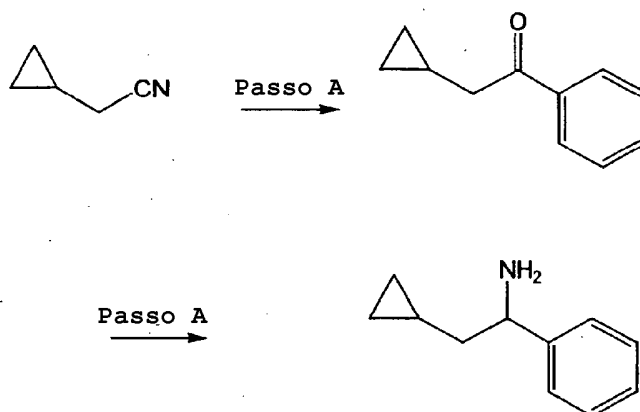
A uma solução de  $\text{EtI}$  (614  $\mu\text{l}$ ) em éter (5 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  adicionou-se gota a gota  $t\text{-BuLi}$  (1,7 M em pentano, 9 ml). Aqueceu-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 h, arrefeceu-se até  $-78^\circ\text{C}$  quando se adicionou a amida (1 g) do Passo A em THF (4 ml) e deixou-se aquecer a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h. Adicionou-se  $\text{HCl}$  1 M à mistura reaccional e extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavou-se com salmoura, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 500 mg de produto (63%).

Passo C

A uma solução de cetona (800 mg) em THF/água (10:1, 20 ml) a  $0^\circ\text{C}$  adicionou-se boro-hidreto de sódio (363 mg) em porções. Agitou-se a solução durante 2 h a  $0^\circ\text{C}$ . Concentrou-se a mistura *in vacuo*, dissolveu-se o resíduo em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavou-se com  $\text{NaOH}$  1 N e salmoura, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 560 mg de produto (69%).

Passo D

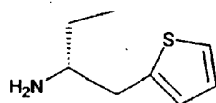
Fez-se reagir o álcool do passo anterior através dos procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 75.75, Passos B e C, para dar a amina (176 mg, 59%).

EXEMPLO PREPARATIVO 156.22Passo A

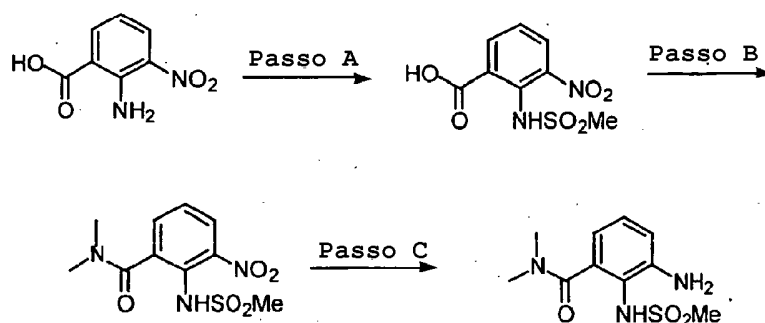
Tratou-se ciclopropilacetonitrilo (12 mmol) em  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) a  $0^\circ\text{C}$  com  $\text{PhMgBr}$  (14 mmol) e agitou-se a mistura durante 2 h a  $0^\circ\text{C}$ , e depois à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se ácido clorídrico (3 M) e, após agitação durante 12 h adicionais, extraiu-se a mistura com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavou-se com salmoura, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar a cetona desejada (1,34 g, 70%).

Passo B

Seguindo os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 156.20, Passos B e C, preparou-se a amina.

EXEMPLO PREPARATIVO 156.23

A amina anterior foi preparada utilizando os procedimentos descritos na publicação de patente WO 98/11064.

EXEMPLO PREPARATIVO 157Passo A

Tomando o ácido carboxílico conhecido [J. Med. Chem. 1996, 39, 4654-4666] e submetendo este às condições delineadas no Exemplo Preparativo 112, pode-se preparar o produto.

Passo B

Seguindo um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 2, Passo A, excepto utilizando dimetilamina e o composto do passo A anterior, pode-se preparar o produto.

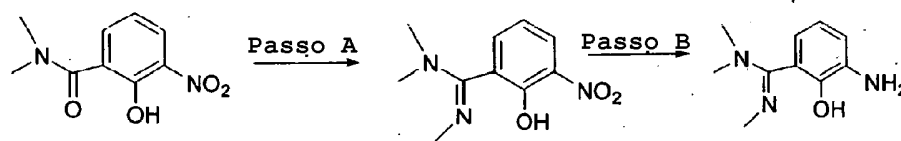
Passo C

Seguindo um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 2, Passo B, excepto utilizando o composto do Passo B anterior, pode-se preparar o produto.

EXEMPLO PREPARATIVO 158

Seguindo um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 157, Passos A-C, excepto utilizando cloreto de trifluorometilsulfonilo no Passo A anterior, pode-se preparar o produto.

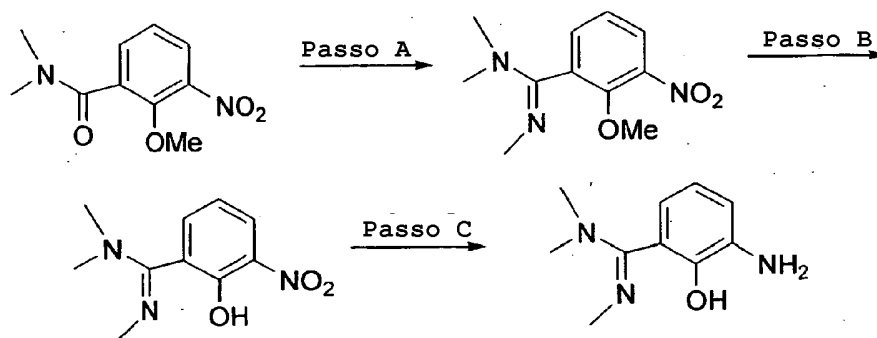


EXEMPLO PREPARATIVO 500.1Passo A

Utilizando a nitro-amida do Exemplo Preparativo 13.3, Passo A, pode-se preparar a estrutura de amidina seguindo um procedimento similar ao descrito em Tetrahedron Lett., 2000, 41 (11), 1677-1680.

Passo B

Utilizando o produto do Passo A e o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 2, Passo B, pode-se obter a amina-amidina desejada.

EXEMPLO PREPARATIVO ALTERNATIVO 500.2Passo A

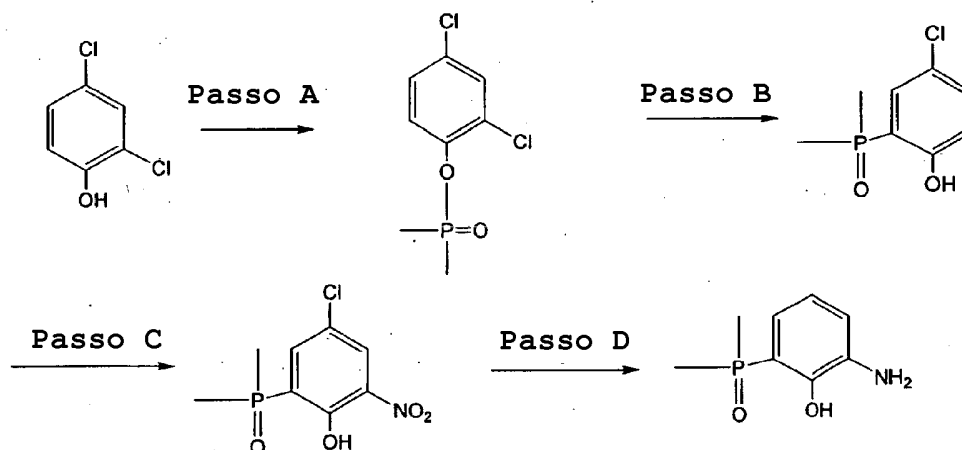
Por tratamento da nitro-amida do Exemplo Preparativo 13.3, Passo B, com  $\text{POCl}_3$  e subsequentemente  $\text{MeNH}_2$ , de acordo com procedimentos conhecidos na especialidade, pode-se obter o composto desejado.

Passo B

Por tratamento do produto do Passo A de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.3, Passo E, pode-se obter o composto desejado.

Passo C

Utilizando o produto do Passo B e o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 2, Passo B, pode-se obter o composto desejado.

EXEMPLO PREPARATIVO 500.3Passo A

Seguindo um procedimento similar ao descrito em Zh. Obshch. Khim., 27, 1957, 754, 757, mas utilizando em alternativa 2,4-diclorofenol e cloreto dimetilfosfínico, pode-se obter o composto desejado.

Passo B

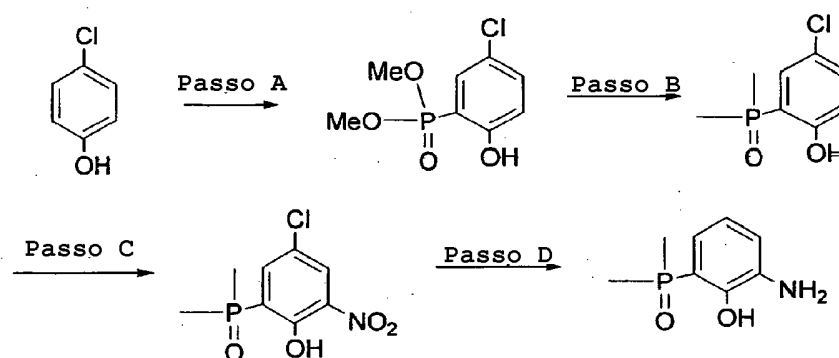
Seguindo um procedimento similar ao descrito em J. Organomet. Chem.; 317, 1986, 11-22, pode-se obter o composto desejado.

Passo C

Seguindo um procedimento similar ao descrito em J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 6221, pode-se obter o composto desejado.

Passo D

Seguindo um procedimento similar ao descrito em J. Med. Chem., 27, 1984, 654-659, pode-se obter o composto desejado.

EXEMPLO PREPARATIVO ALTERNATIVO 500.4Passo A

Seguindo um procedimento similar ao descrito em Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.; EN; 61, 12, 1991, 119-129, mas utilizando em alternativa 4-clorofenol, pode-se obter o composto desejado.

Passo B

Utilizando um procedimento similar ao descrito em Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.; EN; 61, 12, 1991, 119-129, mas em alternativa utilizando MeMgBr, pode-se preparar o composto desejado.

Passo C

Seguindo um procedimento similar ao descrito em J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 6221, pode-se obter o composto desejado.

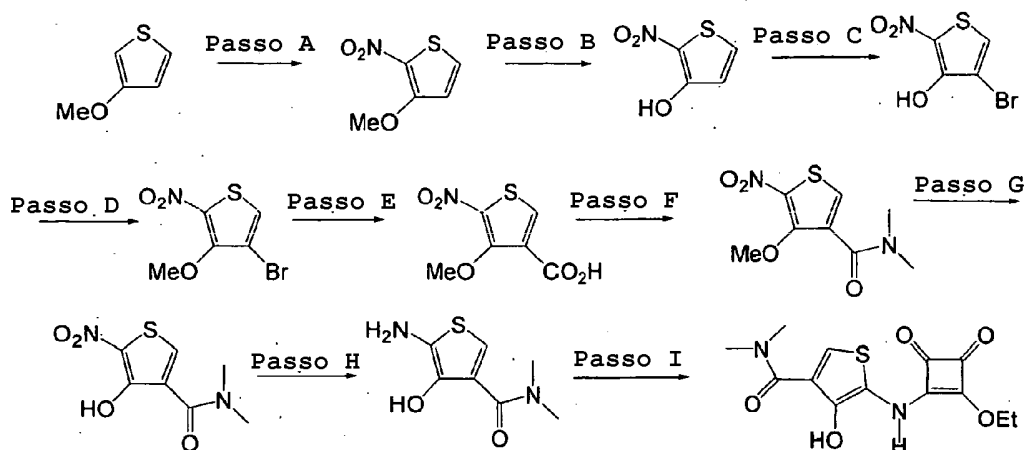
Passo D

Seguindo um procedimento similar ao descrito em J. Med. Chem., 27, 1984, 654-659, pode-se obter o composto desejado.

EXEMPLO PREPARATIVO 500.5

Seguindo um procedimento similar ao descrito em J. Org. Chem. 1998, 63, 2824-2828, mas utilizando  $\text{CH}_3\text{CCMgBr}$ , pode-se obter o composto desejado.

#### EXEMPLO PREPARATIVO 500.6



#### Passo A

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.1, Passo B, utilizando 3-metoxitiofeno, pode-se obter o produto desejado.

#### Passo B

Utilizando o produto do Passo A e seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.19, Passo E, pode-se obter o composto desejado.

#### Passo C

Utilizando o produto do Passo B e seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.20, Passo A, pode-se obter o composto desejado.

#### Passo D

Utilizando o produto do Passo C e seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.3, Passo B, pode-se obter o composto desejado.

### Passo E

Por tratamento do produto do Passo D com n-BuLi a  $-78^{\circ}\text{C}$  em THF e extinção do anião resultante com  $\text{CO}_2$  de acordo com o procedimento da literatura padrão, obter-se-á o composto desejado seguindo um processamento ácido aquoso.

### Passo F

Utilizando o produto do Passo E e o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.19, Passo C, pode-se obter o composto desejado.

### Passo G

Utilizando o produto do Passo F e seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 13.19, Passo E, pode-se obter o composto desejado.

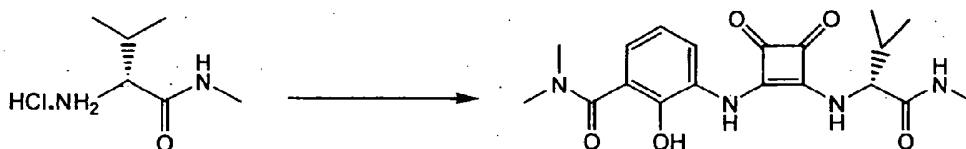
### Passo H

Utilizando o produto do Passo G e seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 2, Passo B, pode-se obter o composto desejado.

### Passo I

Utilizando o produto do Passo H e seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 19, pode-se preparar o composto desejado.

### EXEMPLO 200

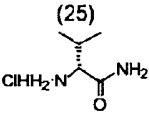
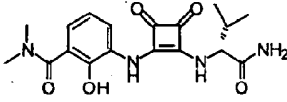
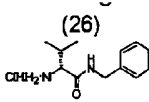
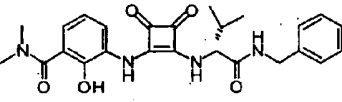
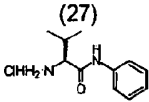
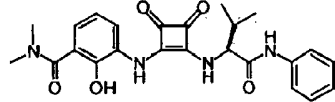
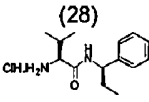
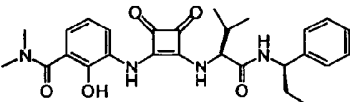
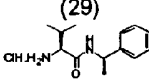
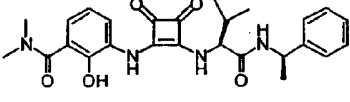
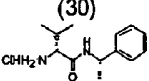
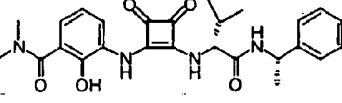


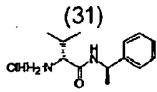
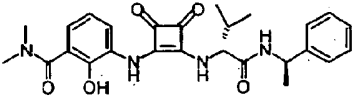
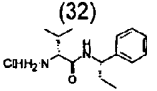
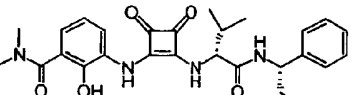
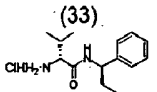
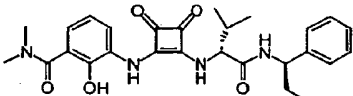
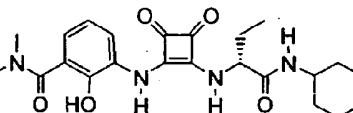
A uma solução do produto sal de HCl (83 mg, 0,50 mmol) do Exemplo Preparativo 24, em EtOH (3 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (55  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol) e agitou-se a mistura durante 10 min. Adicionou-se depois a ciclobutenodiona (100 mg, 0,33 mmol) do Exemplo Preparativo 19 em EtOH numa única porção e agitou-se a mistura durante 12 h à temperatura ambiente.

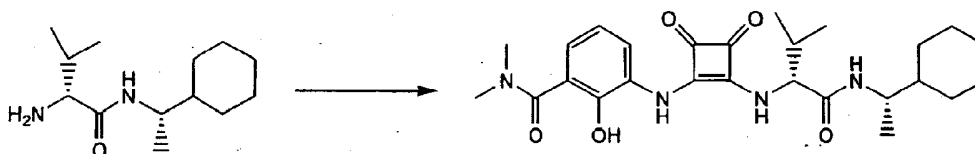
Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e purificou-se por TLC preparativa (placas de 4 × 1000 µM) por eluição com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (25:1) para proporcionar 116 mg (91% de rendimento) do produto desejado como um sólido [MH<sup>+</sup> 389,1, p.f. 241-243°C].

#### EXEMPLOS 201-209

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 200 mas utilizando os cloridratos de amina apropriados dos Exemplos Preparativos 25-33 como identificado e o intermediário de ciclobutenodiona do Exemplo Preparativo 19, obtiveram-se os produtos de ciclobutenodiona na Tabela abaixo.

Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
201	(25) 		1. 89% 2. 375,1 3. 255,5-257,3
202	(26) 		1. 92% 2. 465,1 3. 149,0-152,3
203	(27) 		1. 68% 2. 451,1 3. 282-284
204	(28) 		1. 74% 2. 493,1 3. 141
205	(29) 		1. 48% 2. 479,1 3. 142
206	(30) 		1. 41% 2. 479,1 3. 142

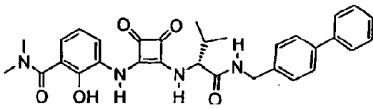
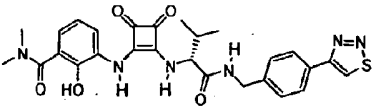
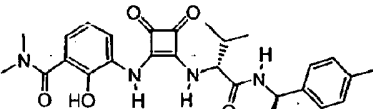
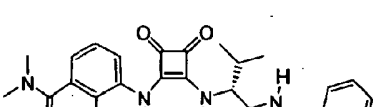
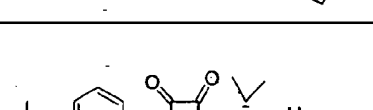
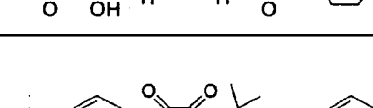
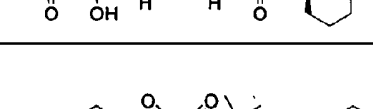
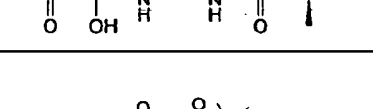
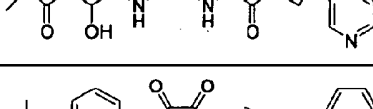
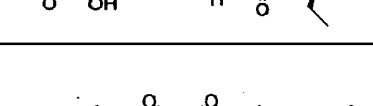
Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
207			1. 59% 2. 479,1 3. 141
208			1. 34% 2. 493,1 3. 140
209			1. 40% 2. 493,1 3. 142
209.1	(33.1)		1. 59% 2. 143-145

EXEMPLO 209.2

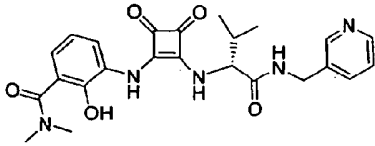
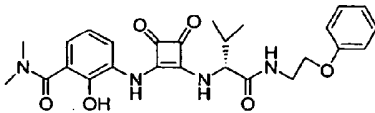
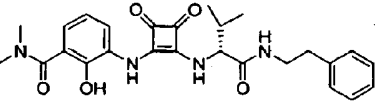
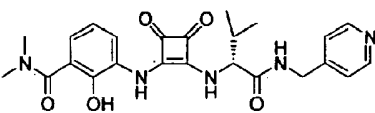
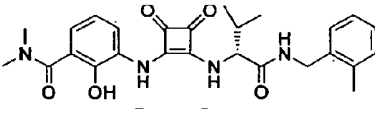
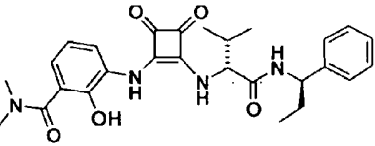
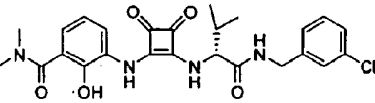
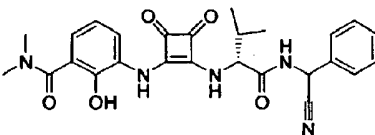
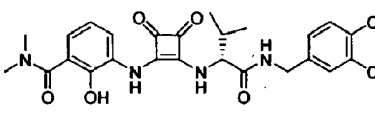
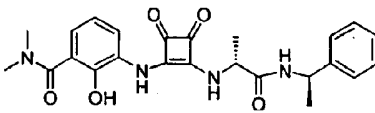
Dissolveram-se produto de amina em bruto do Exemplo Preparativo 33.2 e o componente de ciclobutenodiona do Exemplo Preparativo 19.1 (36 mg) em MeOH/DIEA (2,5 ml, 5/1) e irradiou-se através de microondas (50W, 1 hora). Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e purificou-se por HPLC semi-prep. de Gilson para dar o produto final (68%, MH<sup>+</sup> = 485,2).

EXEMPLOS 209.3-209.50

Segundo o procedimento descrito no Exemplo 209.2, mas utilizando a amina preparada no Exemplo Preparativo indicado na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de ciclobutenodiona seguintes.

Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH <sup>+</sup>
209.3	(33.3)		1. 50% 2. 541,2
209.4	(33.4)		1. 32% 2. 549,1
209.5	(33.5)		1. 65% 2. 493,1
209.6	(33.6)		1. 64% 2. 491,1
209.10	(33.7)		1. 90% 2. 457,2
209.11	(33.8)		1. 35% 2. 505,0
209.12	(33.9)		1. 70% 2. 493,1
209.13	(33.10)		1. 75% 2. 480,2
209.14	(33.11)		1. 74% 2. 465,1
209.15	(33.12)		1. 62% 2. 479,1



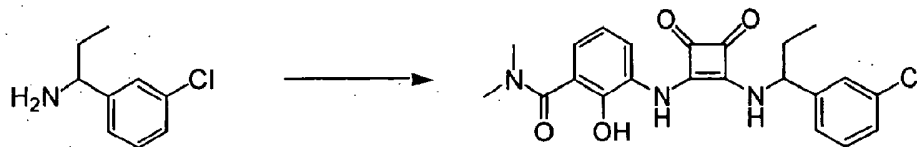
Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
209.16	(33.13)		1. 31% 2. 466,2
209.17	(33.14)		1. 79% 2. 495,2
209.18	(33.15)		1. 99% 2. 479,2
209.19	(33.16)		1. 47% 2. 466,2
209.20	(33.17)		1. 72% 2. 479,1
209.21	(33.18)		1. 92% 2. 493,1
209.22	(33.19)		1. 47% 2. 499,1
209.23	(33.20)		1. 7% 2. 490,0
209.24	(33.21)		1. 15% 2. 533,1
209.25	(33.22)		1. 88% 2. 451,1

Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
209.26	(33.23)		1. 26% 2. 523,0
209.27	(33.24)		1. 54% 2. 433,1
209.28	(33.25)		1. 59% 2. 466,2
209.29	(33.26)		1. 66% 2. 560,2
209.30	(33.27)		1. 98% 2. 495,1
209.31	(33.28)		1. 99% 2. 471,2
209.32	(33.29)		1. 99% 2. 471,2
209.33	(33.30)		1. 18% 2. 524,2
209.34	(33.31)		1. 78% 2. 479,2
209.35	(33.32)		1. 71% 2. 459,2

Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH <sup>+</sup>
209.36	(33.33)		1. 5% 2. 491,0
209.37	(33.34)		1. 27% 2. 501,1
209.38	(33.35)		1. 26% 2. 533,1
209.39	(33.36)		1. 48% 2. 451,1
209.40	(33.37)		1. 99% 2. 455,1
209.41	(33.38)		1. 88% 2. 527,1
209.42	(33.39)		1. 74% 2. 485,2
209.43	(33.40)		1. 20% 2. 492,5
209.44	(33.41)		1. 68% 2. 541,1

Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
209.45	(33.42)		1. 13% 2. 508,9
209.46	(33.43)		1. 86% 2. 479.1
209.47	(33.44)		1. 34% 2. 507,0
209.48	(33.45)		1. 56% 2. 429,1
209.49	(33.46)		1. 18% 2. 495,0
209.50	(33.47)		1. 22% 2. 501,0

## EXEMPLO 210

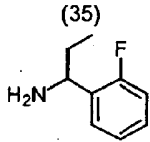
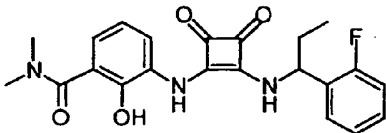
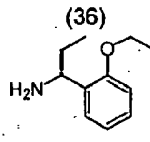
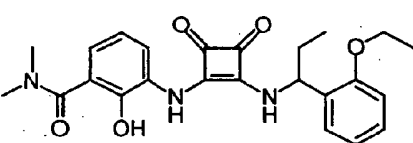
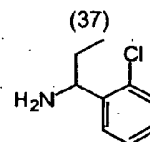
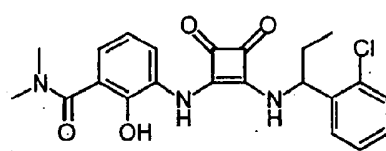
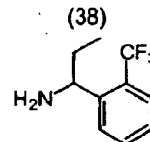
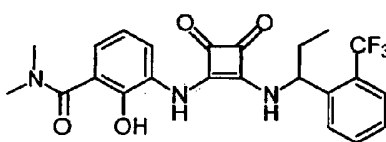


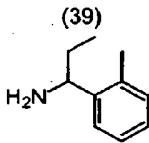
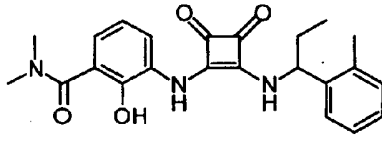
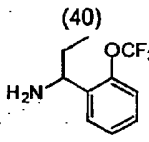
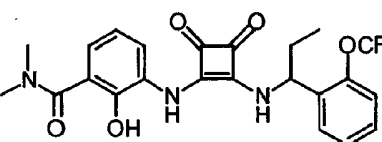
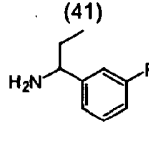
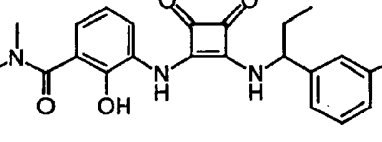
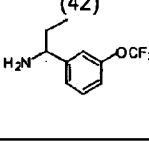
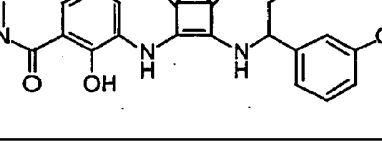
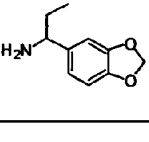
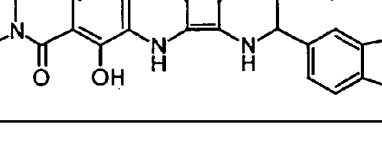
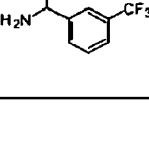
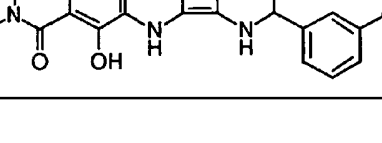
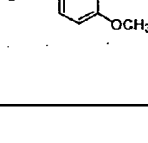
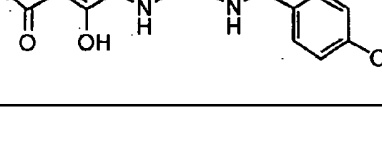
A uma solução de amina (0,17 g, 1 mmol) do Exemplo Preparativo 34 em EtOH (3 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se a ciclobutenodiona do Exemplo Preparativo 19 (100 mg, 0,33 mmol) numa porção. Agitou-se a mistura resultante durante 5 h (até a análise por TLC revelar a reacção completa) e concentrou-se sob pressão reduzida. Redissolveu-se o resíduo em bruto em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) e lavou-

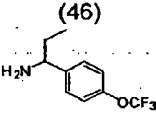
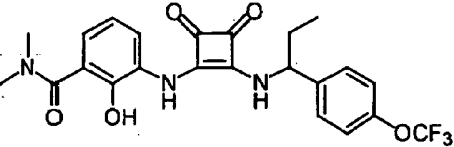
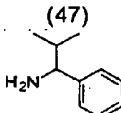
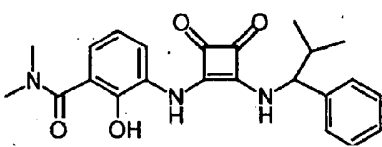
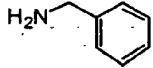
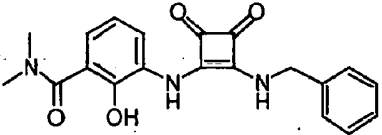
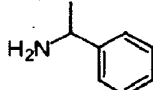
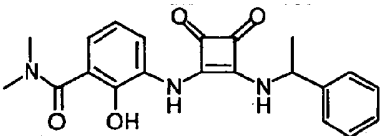
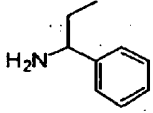
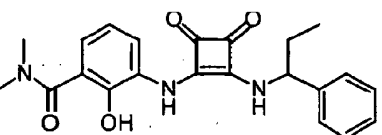
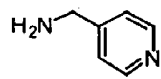
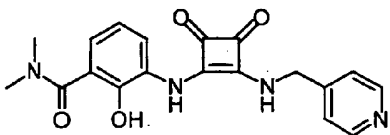
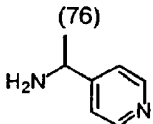
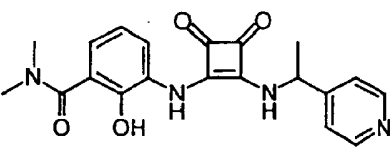
se sequencialmente com  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a 10% ( $2 \times 15$  mL) e salmoura ( $1 \times 15$  mL). Secou-se a fase orgânica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar o aducto em bruto. Purificou-se o produto em bruto por TLC prep. (placas de  $4 \times 1000$   $\mu\text{m}$ ) por eluição com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1) para proporcionar 83 mg (59% de rendimento) do produto desejado como um sólido.

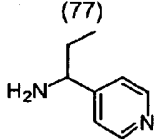
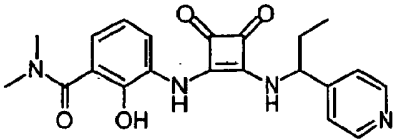
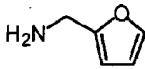
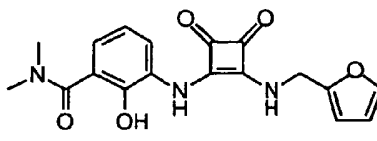
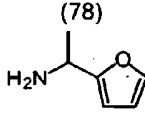
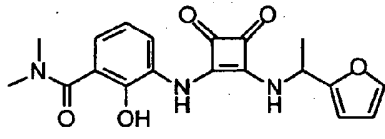
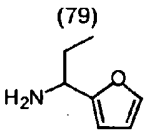
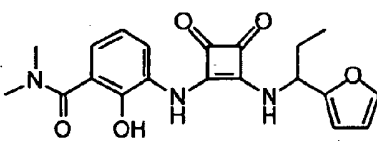
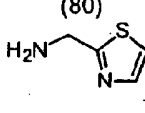
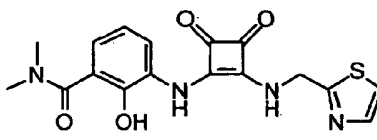
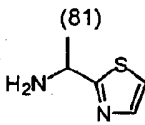
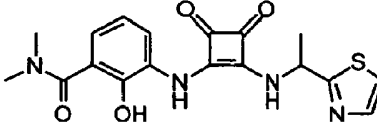
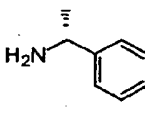
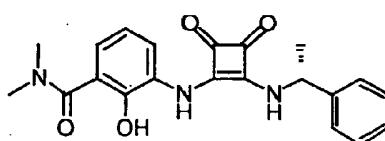
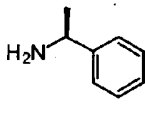
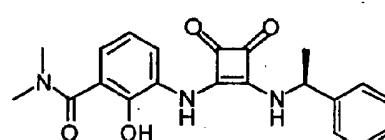
#### EXEMPLOS 211-260

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 210 mas utilizando a amina disponível comercialmente ou a amina preparada a partir do Exemplo Preparativo indicado na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de ciclobutenodiona seguintes.

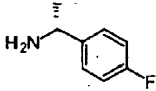
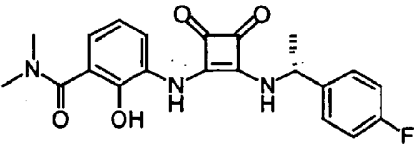
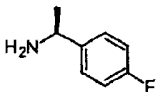
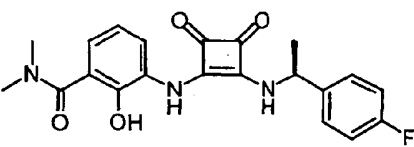
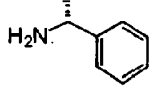
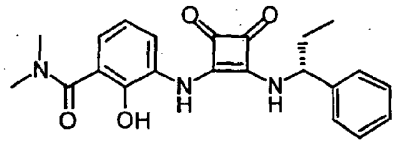
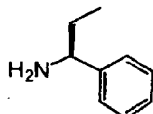
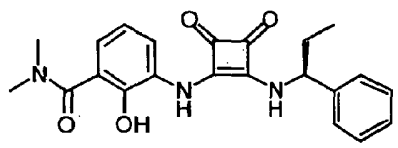
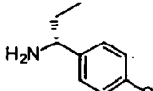
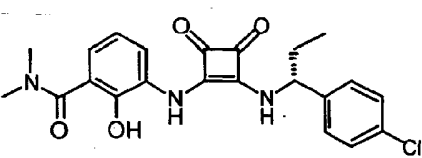
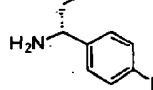
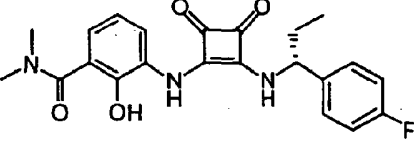
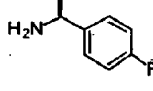
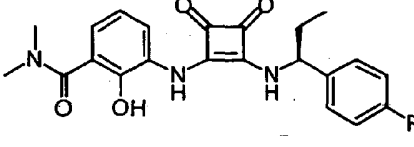
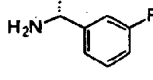
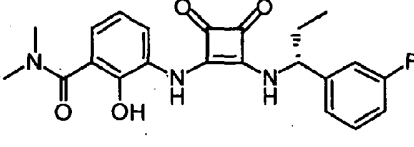
Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. $\text{MH}^+$ 3. p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ )
211	(35) 		1. 75% 2. 412,1 3. 126
212	(36) 		1. 42% 2. 438,1 3. 106
213	(37) 		1. 73% 2. 428,1 3. 139
214	(38) 		1. 40% 2. 462,1 3. 160

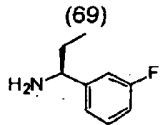
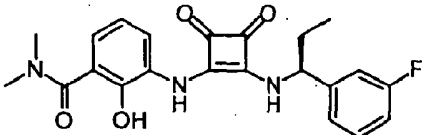
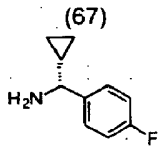
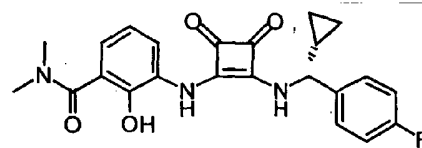
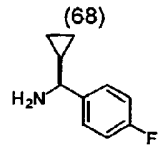
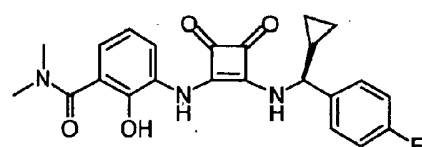
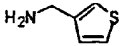
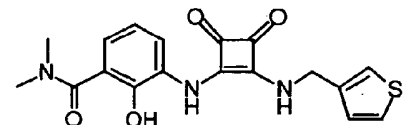
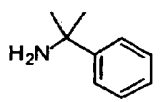
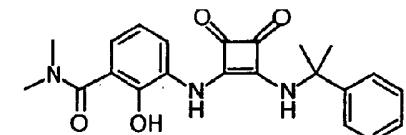
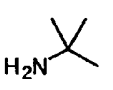
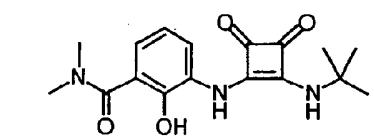
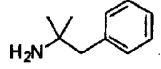
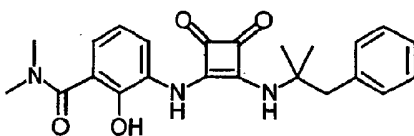
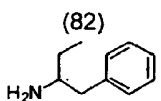
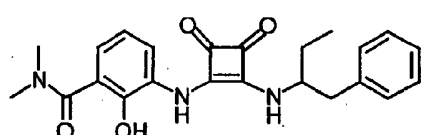
Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
215	(39) 		1. 52% 2. 408,1 3. 126
216	(40) 		1. 32% 2. 478,1 3. 176
217	(41) 		1. 50% 2. 412,1 3. 126
218	(42) 		1. 55% 2. 478,1 3. 110
219	(43) 		1. 67% 2. 438,1 3. 122
220	(44) 		1. 73% 2. 462,1 3. 118
221	(45) 		1. 67% 2. 424,1 3. 100

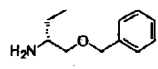
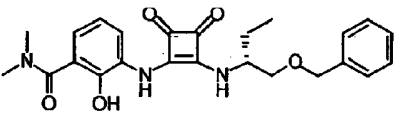
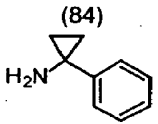
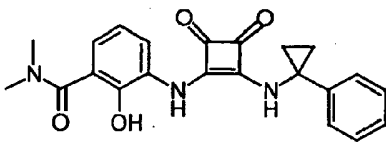
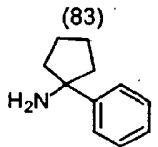
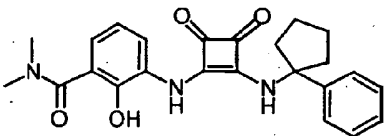
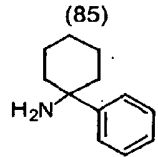
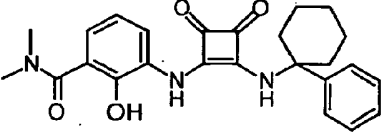
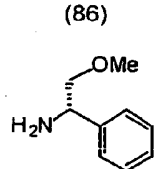
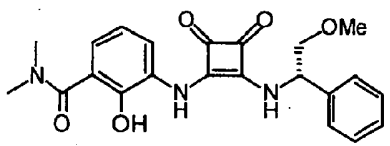
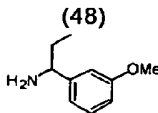
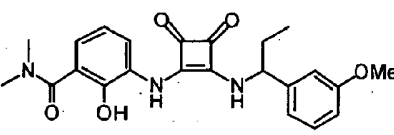
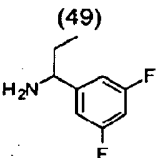
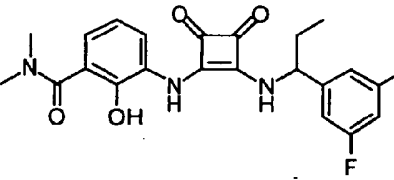
Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
222			1. 61% 2. 478,1 3. 114
223			1. 50% 2. 408,1 3. 157-159
224			1. 75% 2. 366,1 3. 110-112
225			1. 81% 2. 380,1 3. 118-120
226			1. 69% 2. 394,1 3. 123-125
227			1. 80% 2. 367,1 3. 122-125
228			1. 72% 2. 381,1 3. 133-135

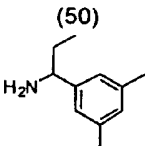
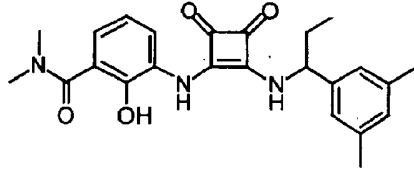
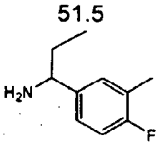
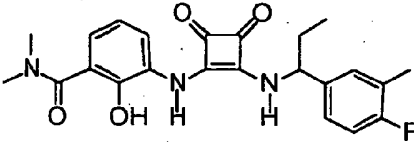
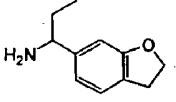
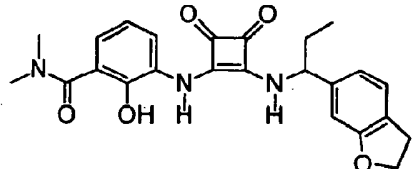
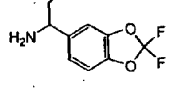
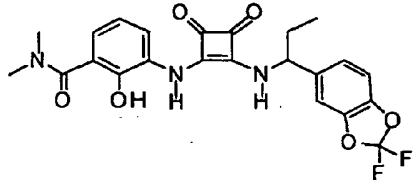
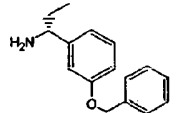
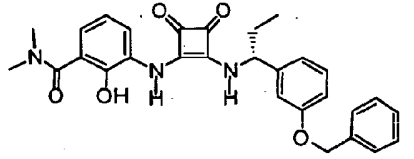
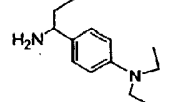
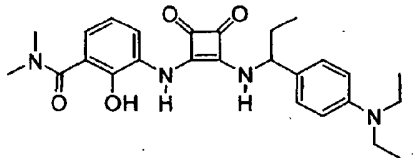
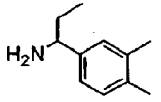
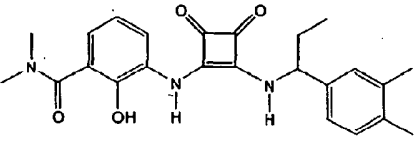
Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
229	(77) 		1. 81% 2. 395,1 3. 141-143
230			1. 75% 2. 356,1 3. 103-104
231	(78) 		1. 24% 2. 370,1 3. 101
232	(79) 		1. 16% 2. 384,1 3. 70
233	(80) 		1. 72% 2. 373,4 3. 104-106
234	(81) 		1. 34% 2. 387,1 3. 99
235			1. 48% 2. 380,1 3. 118-120
236			1. 72% 2. 380,1 3. 119-120

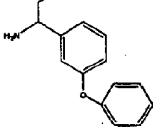
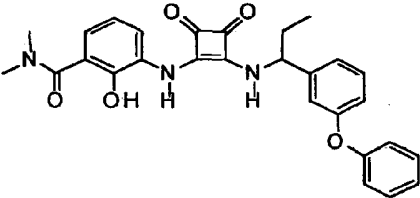
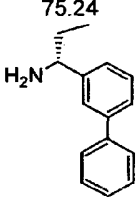
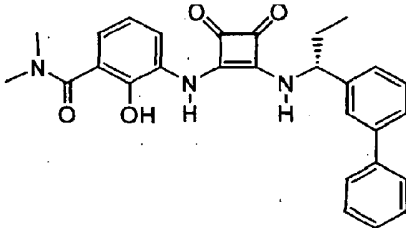
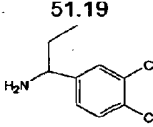
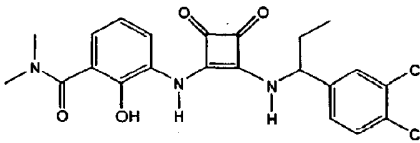
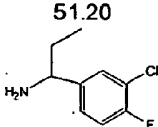
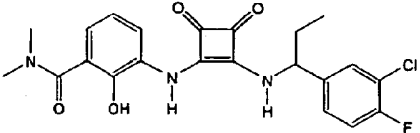
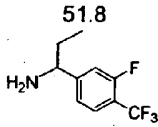
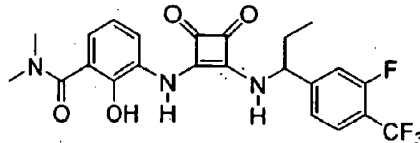
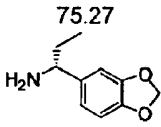
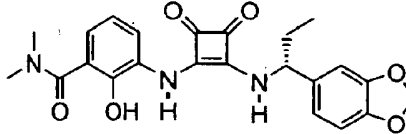
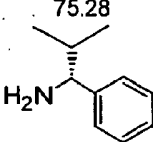
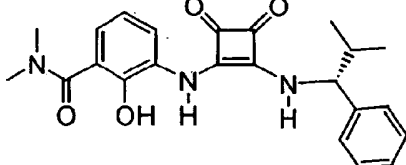


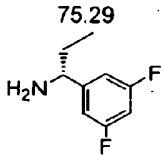
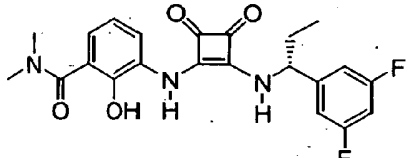
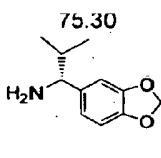
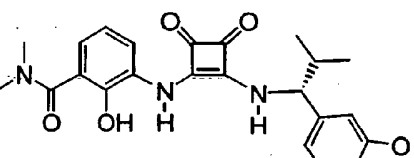
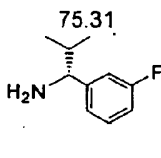
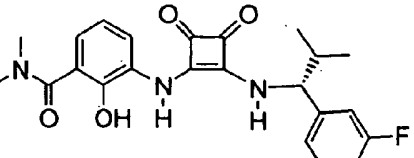
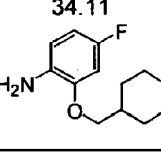
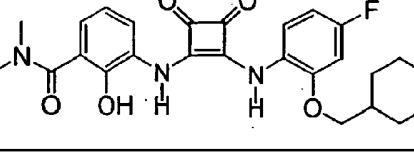
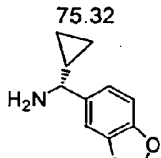
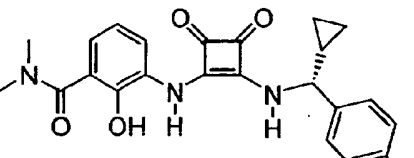
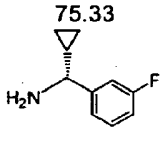
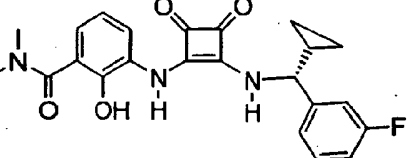
Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
237			1. 72% 2. 398,1 3. 121-123
238			1. 44% 2. 398,1 3. 121-123
239			1. 60% 2. 394,1 3. 123-124
240			1. 52% 2. 394,1 3. 122-124
241			1. 34% 2. 428,4 3. 157-159
242	(65) 		1. 70% 2. 412,1 3. 109-112
243	(66) 		1. 69% 2. 412,1 3. 110-112
244	(64) 		1. 89% 2. 412,1 3. 126

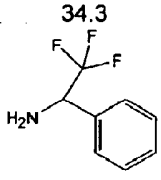
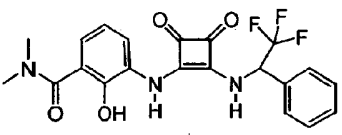
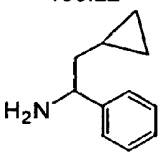
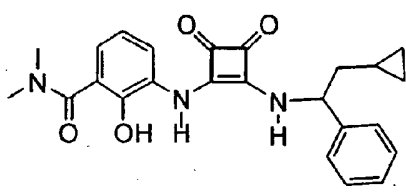
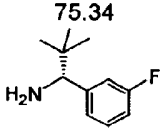
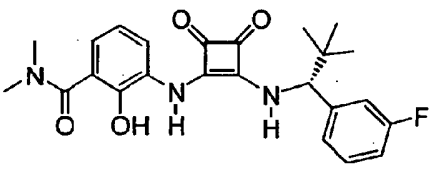
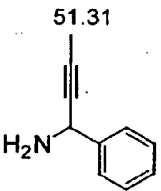
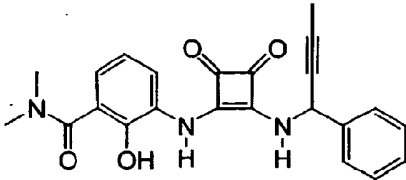
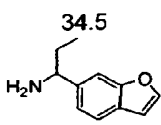
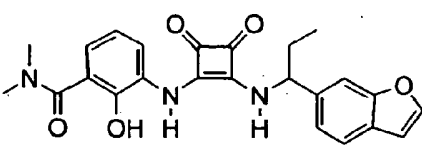
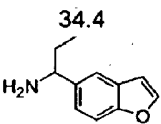
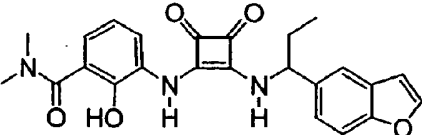
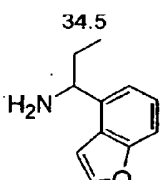
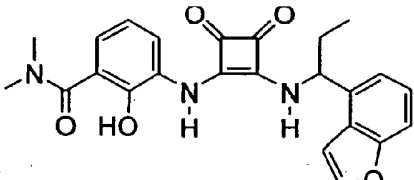
Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
245	(69) 		1. 81% 2. 412,1 3. 126
246	(67) 		1. 65% 2. 424,1 3. 121-124
247	(68) 		1. 73% 2. 424,1 3. 122-124
248			1. 29% 2. 372,1 3. 219-221
249			1. 66% 2. 394,1 3. 132-135
250			1. 72% 2. 332
251			1. 74% 2. 408,1 3. 121-123
252	(82) 		1. 76% 2. 408,1 3. 102-104

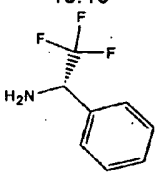
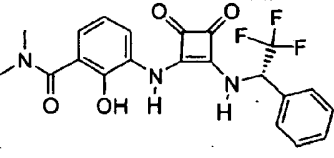
Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
253			1. 72% 2. 438,1 3. 75-77
254	(84) 		1. 80% 2. 392,1 3. 98-101
255	(83) 		1. 72% 2. 420,1 3. 200-205
256	(85) 		1. 75% 2. 434,1 3. 138-140
257	(86) 		1. 67% 2. 410,1 3. 116-118
258	(48) 		1. 76% 2. 424,1 3. 108-110
259	(49) 		1. 72% 2. 430,1 3. 125

Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
260	(50) 		1. 78% 2. 422,1 3. 127
260.1	51.5 		1. 74% 2. 426,1 3. 114 DEC
260.2	51.2 		1. 85% 2. 436.1 3. 143 DEC
260.3	51.3 		1. 56% 2. 474,1 3. 121-123
260.4	75.22 		1. 71% 2. 500,1 3. 97 (DEC)
260.6	51.25 		1. 61% 2. 465 3. 102-107
260.7	51.18 		1. 78% 2. 422,1 3. 114 DEC

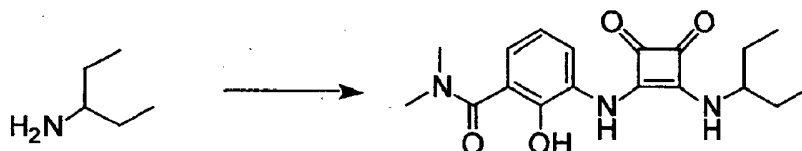
Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
260.8	<b>51.4</b> 		1. 35% 2. 486,1 3. 103-105
260.9	<b>75.24</b> 		1. 79% 2. 470 3. 110-115
260.10	<b>51.19</b> 		1. 62% 2. 462,1 3. 110 DEC
260.11	<b>51.20</b> 		1. 61% 2. 446,1 3. 118 DEC
260.12	<b>51.8</b> 		1. 58% 2. 480,1 3. 111 DEC
260.13	<b>75.27</b> 		1. 87% 2. 438,1 3. 122
260.14	<b>75.28</b> 		1. 74% 2. 408,1 3. 128-130

Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
260.15	<p>75.29</p> 		<p>1. 78%</p> <p>2. 430,1</p> <p>3. 117 DEC</p>
260.16	<p>75.30</p> 		<p>1. 81%</p> <p>2. 452,1</p> <p>3. 139</p>
260.17	<p>75.31</p> 		<p>1. 85%</p> <p>2. 426,1</p> <p>3. 126</p>
260.18	<p>34.11</p> 		<p>1. 50%</p> <p>2. 482,1</p> <p>3. 114-116</p>
260.19	<p>75.32</p> 		<p>1. 64%</p> <p>2. 450,1</p> <p>3. 129</p>
260.20	<p>75.33</p> 		<p>1. 72%</p> <p>2. 424,1</p> <p>3. 116</p>

Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
260.21	<p>34.3</p> 		<p>1. 35% 2. 434,1 3. 124</p>
260.22	<p>156.22</p> 		<p>1. 58% 2. 420,1 3. 107-109</p>
260.23	<p>75.34</p> 		<p>1. 69% 2. 440,1 3. 169</p>
260.24	<p>51.31</p> 		<p>1. 15% 2. 404,1 3. 103-105</p>
260.25	<p>34.5</p> 		<p>1. 92% 2. 434,1 3. 129</p>
260.26	<p>34.4</p> 		<p>1. 77% 2. 434,1 3. 133</p>
260.27	<p>34.5</p> 		<p>1. 73% 2. 434,1 3. 138</p>

Ex.	(Ex. Prep.) Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
260.28	<p>13.18</p> 		1. 37% 2. 434,1 3. 133

### EXEMPLO 261

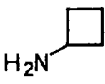
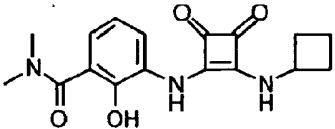
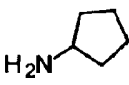
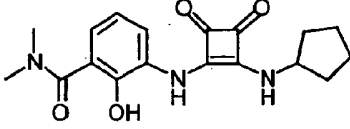
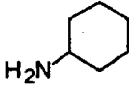
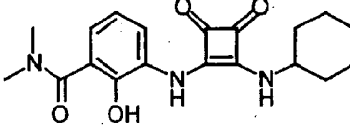
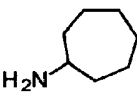
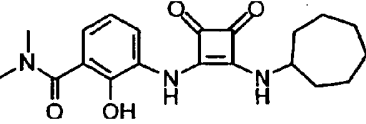
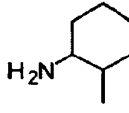
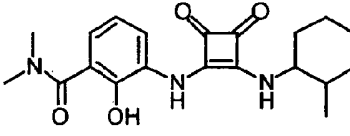
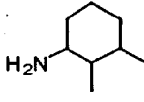
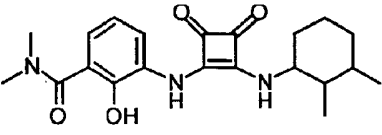
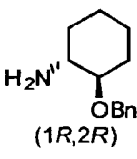
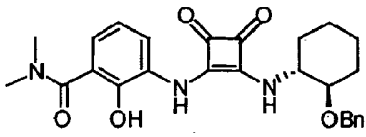
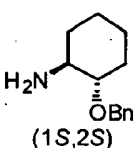
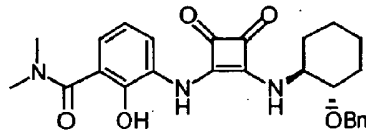


A uma solução da amina (77  $\mu$ L, 0,66 mmol) em EtOH (3 mL) à temperatura ambiente adicionou-se o produto do Exemplo Preparativo 19 (100 mg, 0,33 mmol) numa porção. Agitou-se a mistura resultante durante 5 h (até a análise por TLC revelar a reacção completa) e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Redissolveu-se o resíduo em bruto em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) e lavou-se sequencialmente com  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a 10% (2  $\times$  15 mL) e salmoura (1  $\times$  15 mL). Secou-se a fase orgânica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar o aducto em bruto. Purificou-se o produto em bruto por TLC prep. (placas de 4  $\times$  1000  $\mu$ M) por eluição com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1) para proporcionar 82 mg (72% de rendimento) do produto desejado como um sólido. (p.f. 126,0-128,0°C, MH<sup>+</sup> 346)

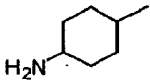
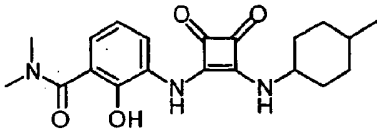
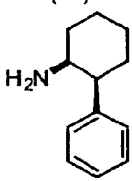
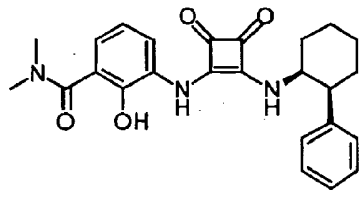
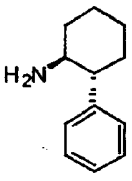
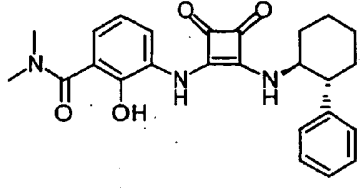
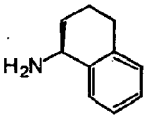
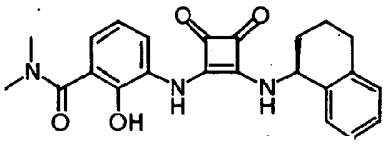
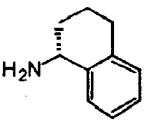
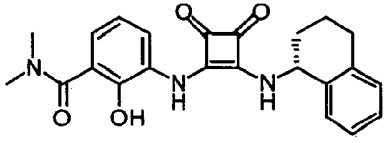
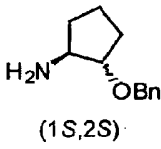
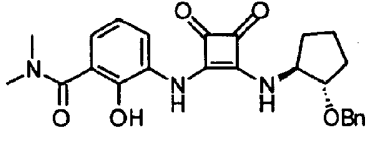
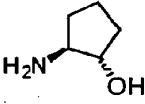
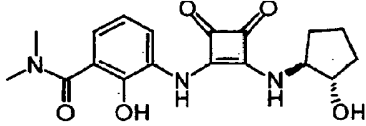
### EXEMPLOS 262-360.108

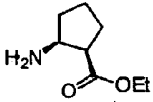
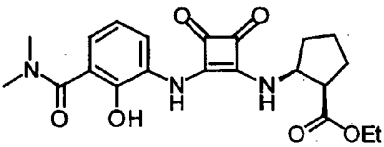
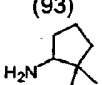
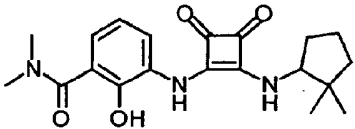
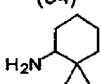
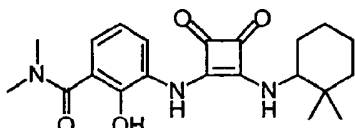
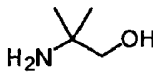
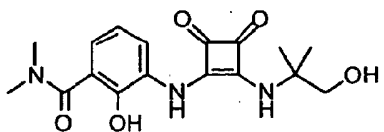
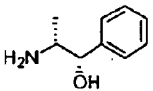
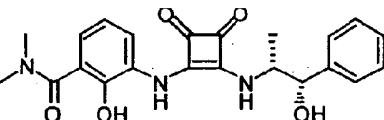
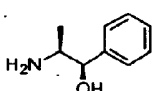
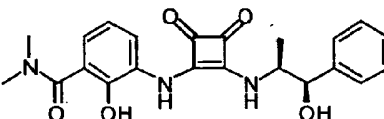
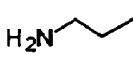
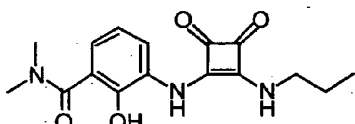
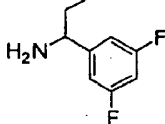
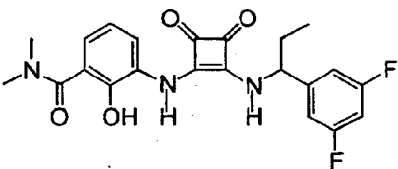
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 261 mas utilizando a amina disponível comercialmente ou a amina preparada a partir do Exemplo Preparativo indicada na Tabela seguinte, obtiveram-se os produtos de ciclobutenodiona seguintes.

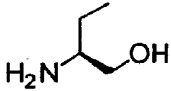
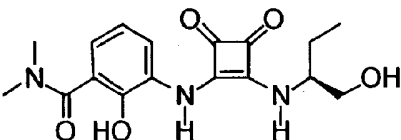
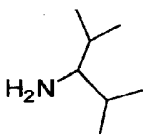
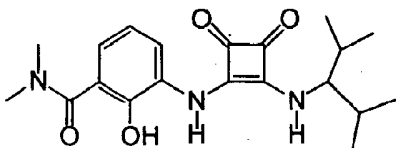
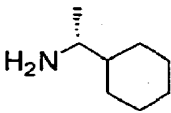
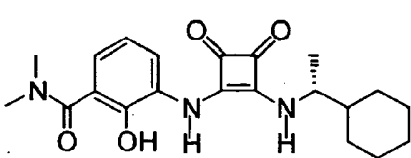
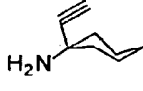
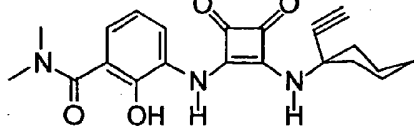
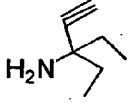
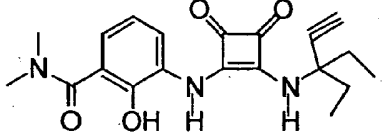
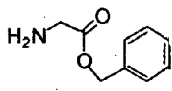
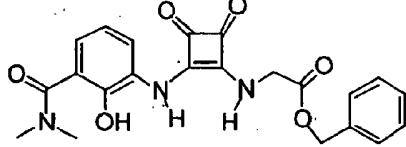
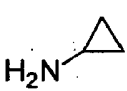
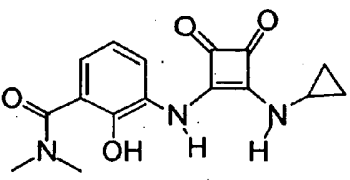


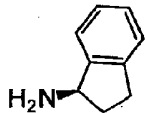
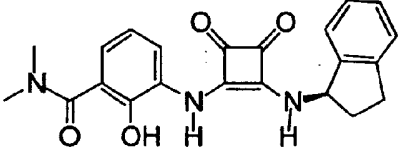
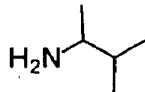
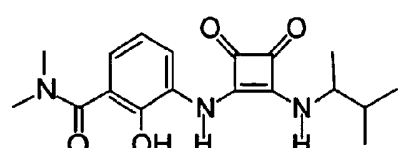
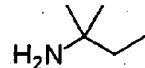
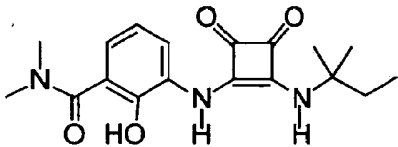
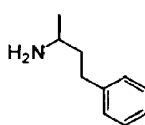
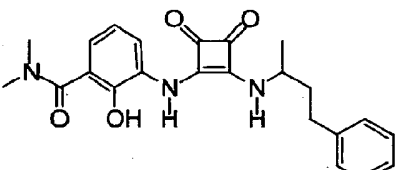
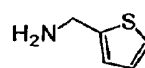
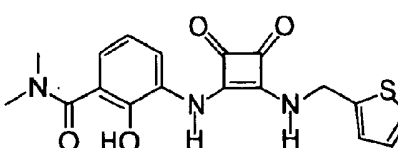
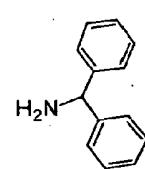
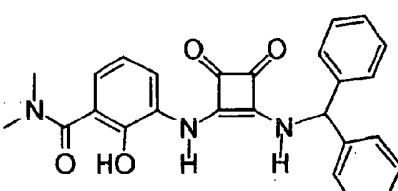
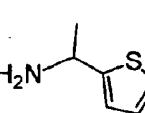
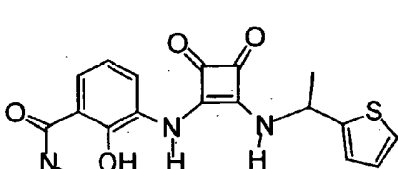
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
262			1. 74% 2. 330,1 3. 112-115
263			1. 64% 2. 344,1 3. 120-122
264			1. 72% 2. 358,4 3. 129-132
265			1. 76% 2. 372,1 3. 141-143
266			1. 57% 2. 372,1 3. 102
267			1. 65% 2. 386,1 3. 146
268	 (1R,2R)		1. 65% 2. 464,1 3. 110-112
269	 (1S,2S)		1. 85% 2. 464,1 3. 111-113

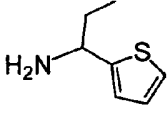
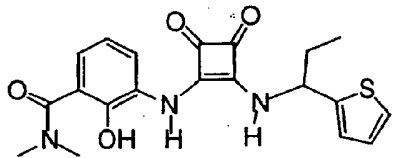
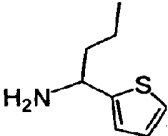
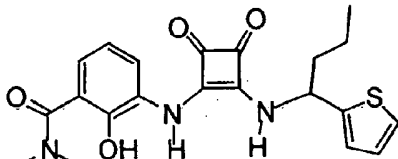
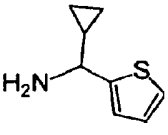
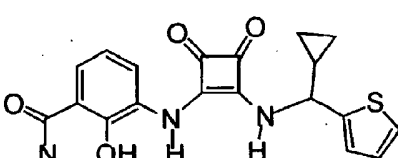
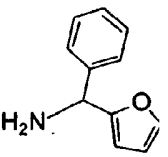
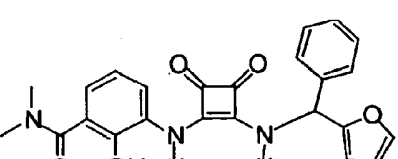
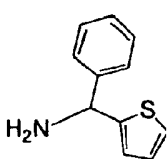
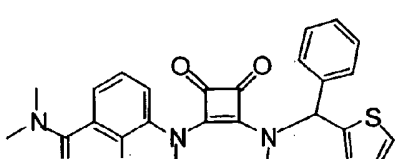
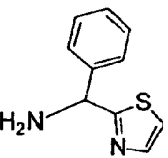
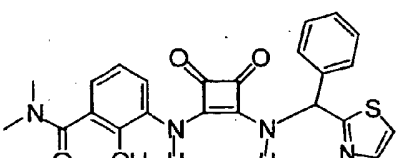
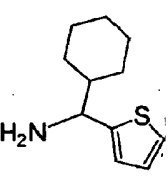
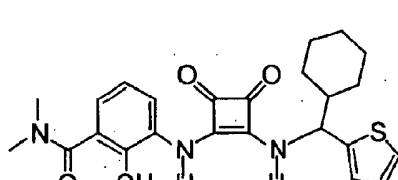
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
270			1. 49% 2. 374,1 3. 146
271			1. 69% 2. 374,1 3. 158-162
272			1. 54% 2. 430,1 3. 108
273			1. 65% 2. 430,1 3. 110
274			1. 53% 2. 388,1 3. 136
275			1. 30% 2. 388,1 3. 114
276	(89) 		1. 53% 2. 402,1 3. 126
277	(90) 		1. 68% 2. 402,1 3. 116

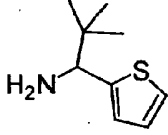
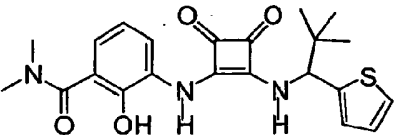
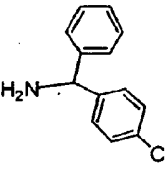
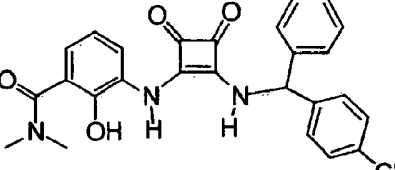
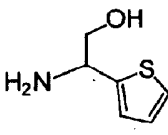
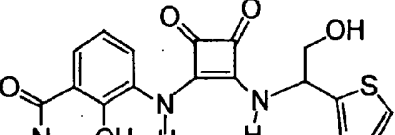
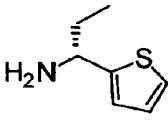
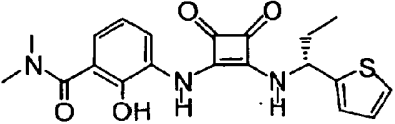
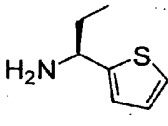
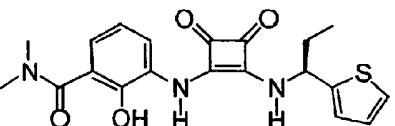
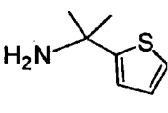
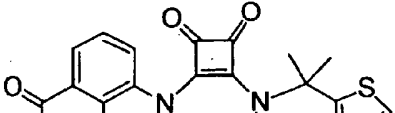
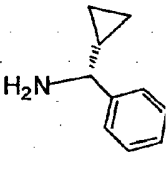
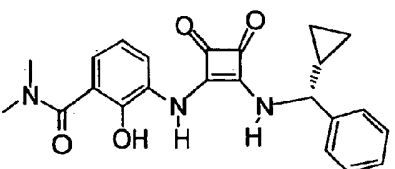
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
278			1. 64% 2. 372,1 3. 106
279	(91) 		1. 69% 2. 434,1 3. 141-143
280	(92) 		1. 51% 2. 434,1 3. 148-150
281			1. 71% 2. 406,1 3. 146-148
282			1. 66% 2. 406,1 3. 141-144
283	 (1S,2S)		1. 70% 2. 450,1 3. 97-99
284			1. 25% 2. 360,1 3. 139

Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
285			1. 78% 2. 416,1 3. 94
286	(93) 		1. 49% 2. 372,1 3. 139
287	(94) 		1. 95% 2. 386,1 3. 139
288			1. 32% 2. 348 3. 130-133
289			1. 72% 2. 410,1 3. 138
290			1. 72% 2. 410,1 3. 132-134
291			1. 75% 2. 318,1 3. 96-98
292			1. 72% 2. 430,1 3. 125

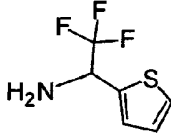
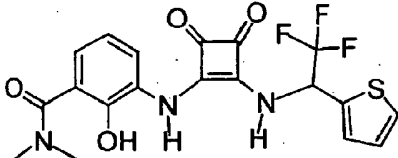
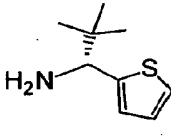
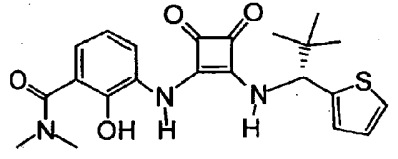
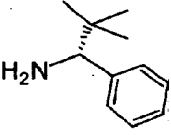
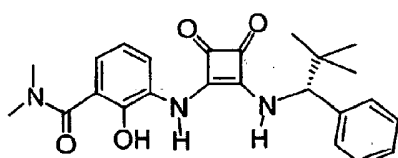
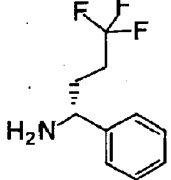
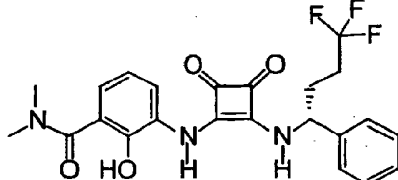
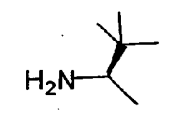
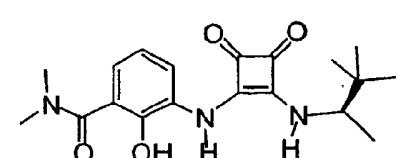
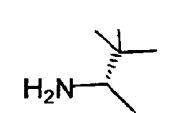
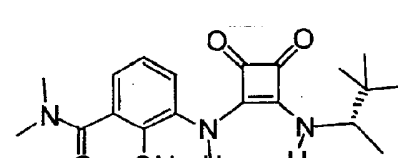
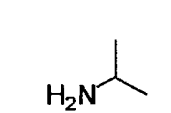
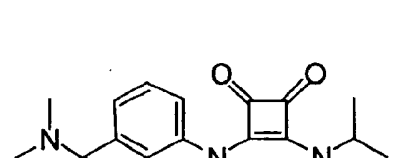
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
293			1. 51% 2. 348 3. 109-111
294			1. 84% 2. 374 3. 150,3
295			1. 56% 2. 386 3. 142,3
296			1. 38% 2. 382 3. 173,4
297			1. 13% 2. 370 3. 135,1
298			1. 47% 2. 424 3. 231,2-234,5
299			1. 34% 2. 316 3. 209,5

Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
300			1. 92% 2. 392 3. 152,7
301			1. 52% 2. 346 3. 124,7
302			1. 51% 2. 346 3. 139,2
303			1. 29% 2. 408 3. 105
304			1. 24% 2. 372 3. 223,2
305			1. 25% 2. 442 3. 219,0
306			1. 83% 2. 386 3. 145

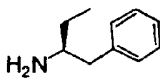
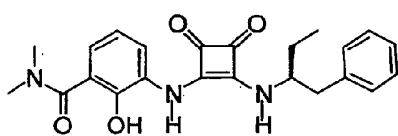
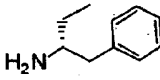
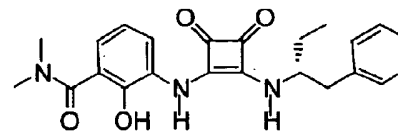
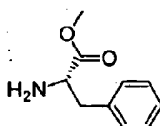
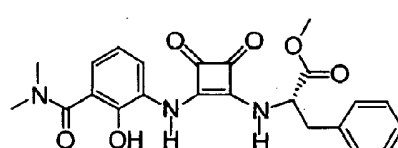
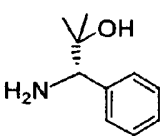
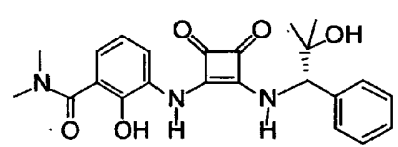
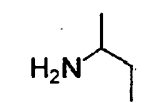
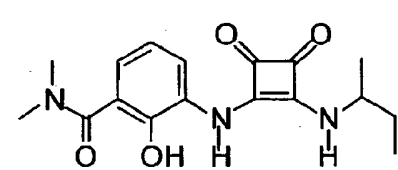
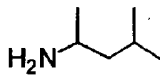
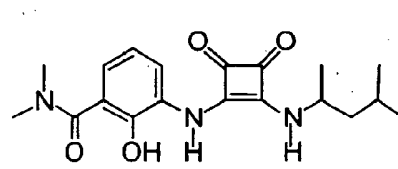
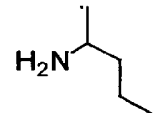
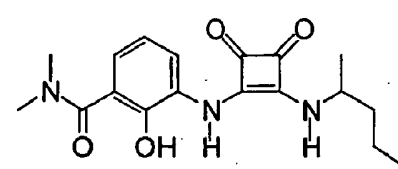
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
307			1. 58% 2. 400 3. 99,6
308			1. 60% 2. 414 3. 123,6
309			1. 44% 2. 412 3. 146,7
310			1. 39% 2. 432 3. 156,6
311			1. 65% 2. 448 3. 162,8
312			1. 53% 2. 449 3. 139,7
313			1. 64% 2. 454 3. 143,2

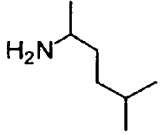
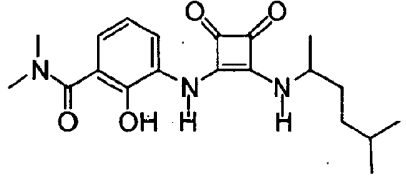
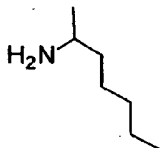
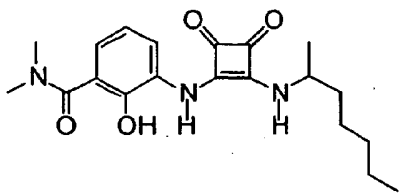
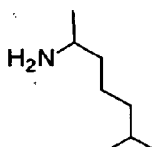
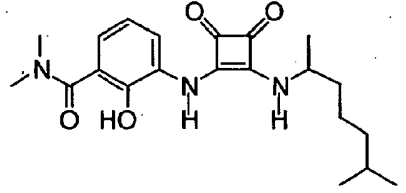
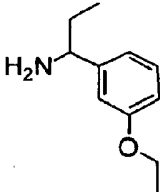
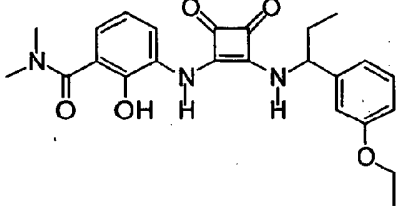
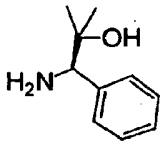
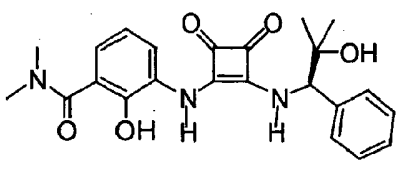
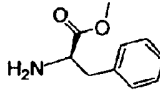
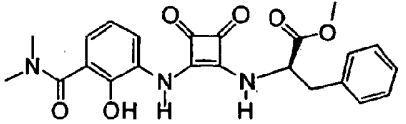
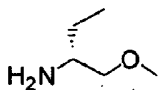
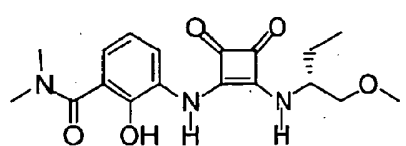
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
314			1. 35% 2. 428 3. 146,8
315			1. 72% 2. 476 3. 139,4
316			1. 36% 2. 402 3. 89,6
317			1. 62% 2. 400 3. 130,2
318			1. 46% 2. 400 3. 123,6
319			1. 64% 2. 400 3. 132,5
320			1. 79% 2. 406 3. 123,3

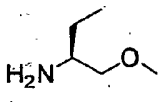
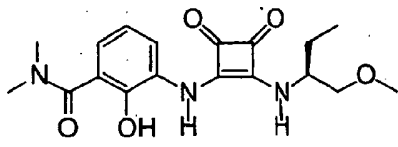
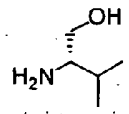
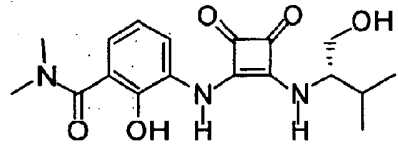
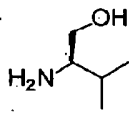
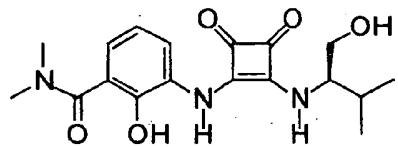
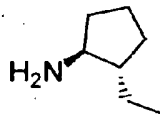
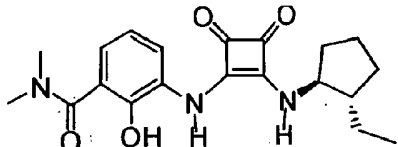
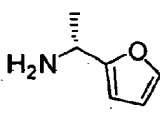
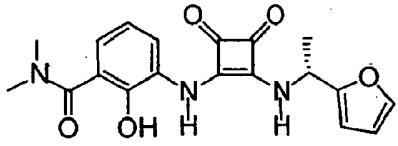
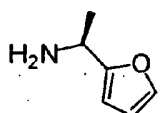
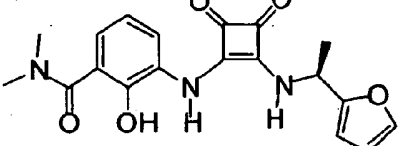
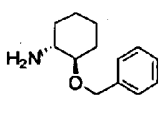
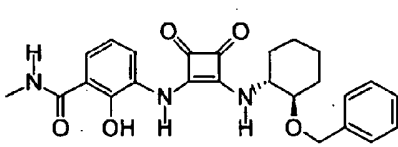
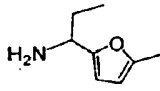
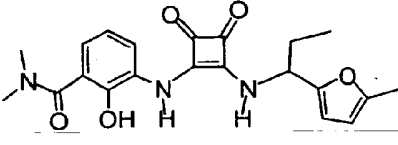


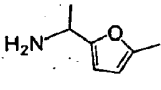
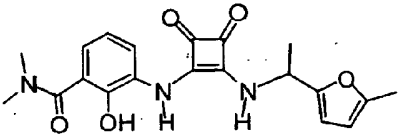
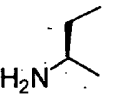
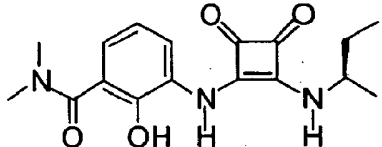
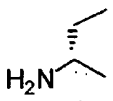
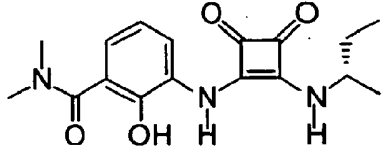
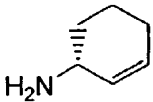
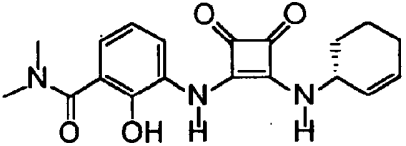
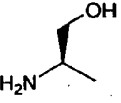
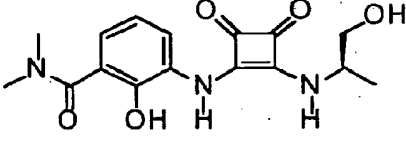
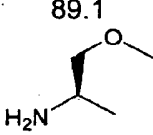
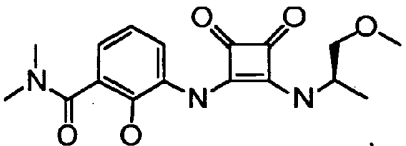
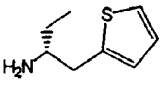
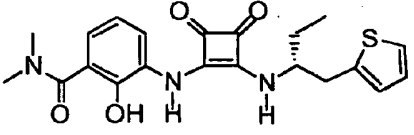
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
321			1. 17% 2. 440 3. 157,6
322			1. 58% 2. 428 3. 167,9
323			1. 50% 2. 422 3. 150,2
324			1. 20% 2. 462 3. 113,9
325			1. 95% 2. 360 3. 129,2
326			1. 97% 2. 360 3. 131,5
327			1. 39% 2. 318 3. 138,5

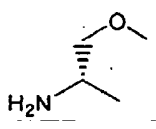
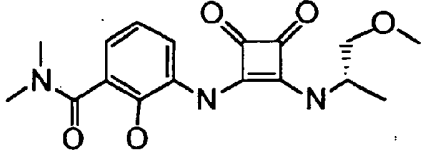
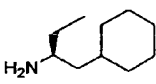
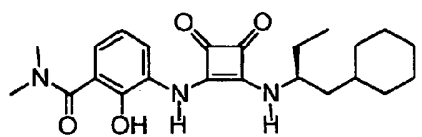
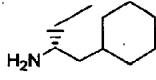
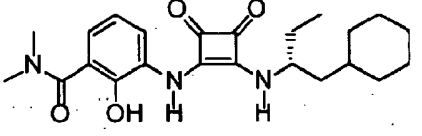
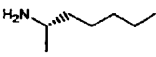
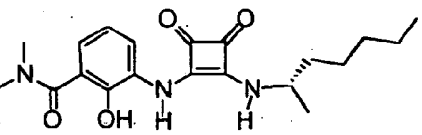
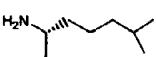
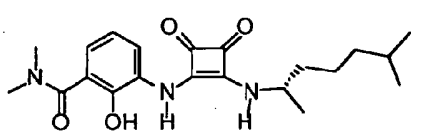

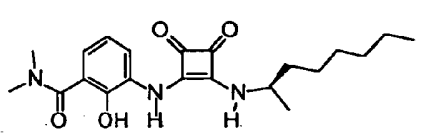
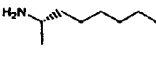
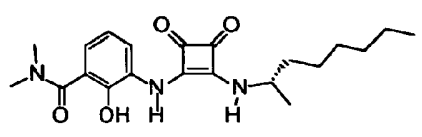
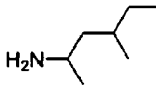
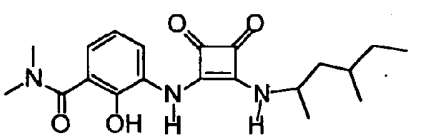
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
328			1. 54% 2. 408 3. 152,3
329			1. 62% 2. 346 3. 134,8
330			1. 55% 2. 346 3. 145,1
331			1. 61% 2. 400 3. 137,6
332			1. 42% 2. 374 3. 155,1
333			1. 45% 2. 348 3. 108-110
334			1. 29% 2. 424 3. 116
335			1. 15% 2. 414 3. 108-110

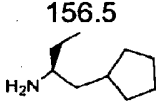
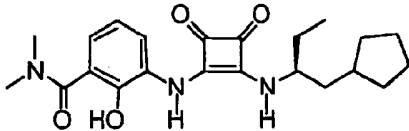
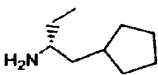
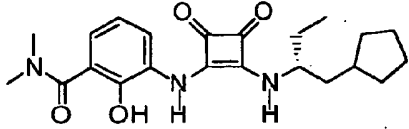
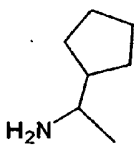
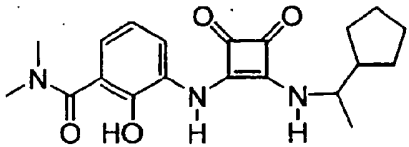
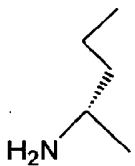
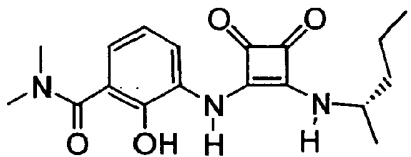
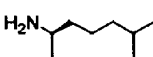
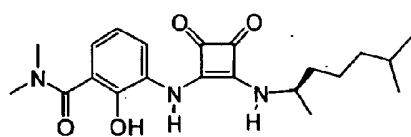
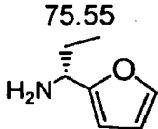
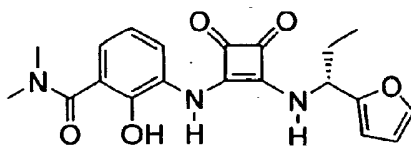
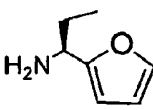
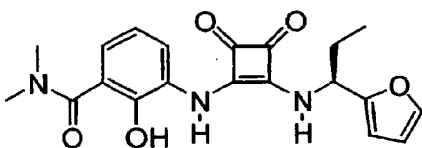
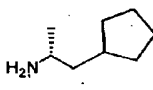
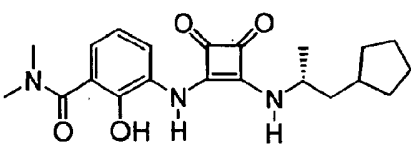
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
336			1. 75% 2. 408 3. 116
337			1. 75% 2. 408 3. 116
338			1. 59% 2. 424 3. 115-117
339			1. 72% 2. 424 3. 157-159
340			1. 19% 2. 332 3. 131
341			1. 86% 2. 360 3. 127
342			1. 98% 2. 346 3. 128

Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
343			1. 80% 2. 374 3. 131,5
344			1. 46% 2. 374 3. 102
345			1. 75% 2. 388 3. 104
346			1. 76% 2. 438 3. 95
347			1. 72% 2. 424 3. 163-165
348			1. 73% 2. 438 3. 96-98
349			1. 53% 2. 362 3. 89-91

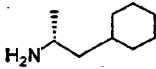
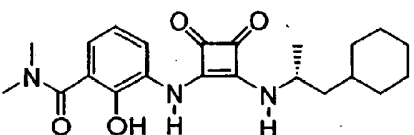
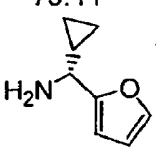
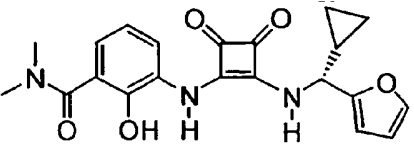
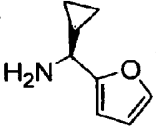
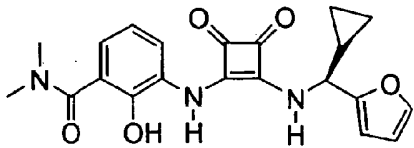
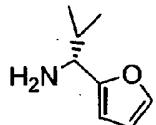
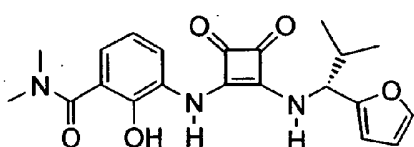
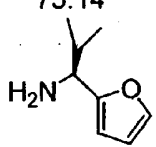
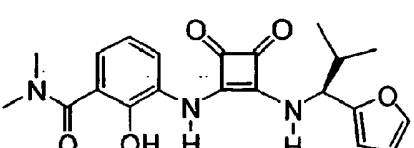
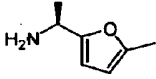
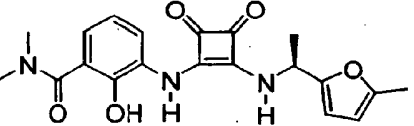
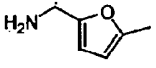
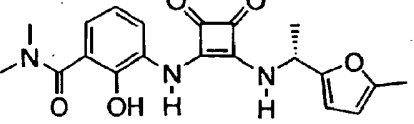
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
350			1. 59% 2. 362 3. 90-92
351			1. 61% 2. 362 3. 120-122
352			1. 70% 2. 362 3. 121-123
353			1. 23% 2. 371 3. 126
354			1. 79% 2. 370 3. 108
355			1. 80% 2. 370 3. 106
356			1. 56% 2. 450 3. 138-140
357			1. 76% 2. 398 3. 116

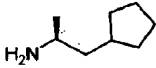
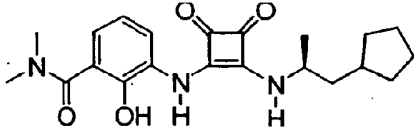
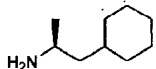
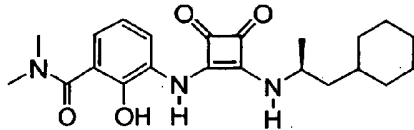
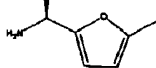
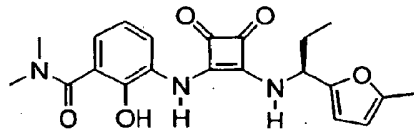
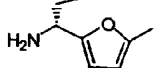
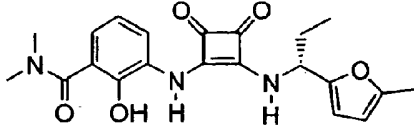
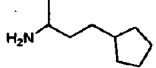
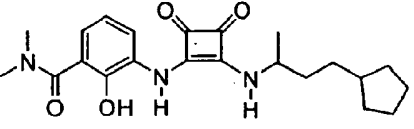
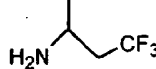
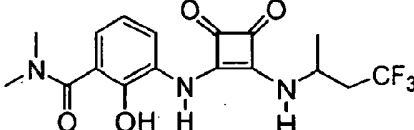
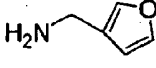
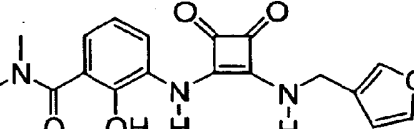
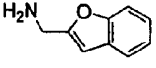
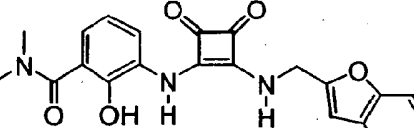
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
358			1. 85% 2. 384 3. 100
359			1. 59% 2. 332 3. 138,6
360			1. 47% 2. 332 3. 141,6
360.1			1. 89% 2. 356.1 3. 133-135
360.2			1. 65% 2. 334,1 3. 121-122
360.3	 89.1		1. 60% 2. 348,1 3. 94-96
360.4	 156.23		1. 29% 2. 414.1 3. 108-110

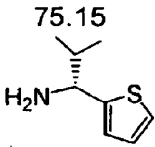
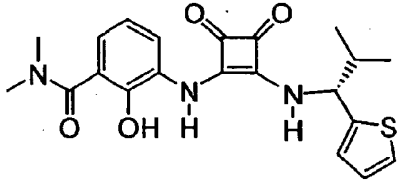
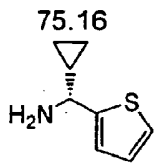
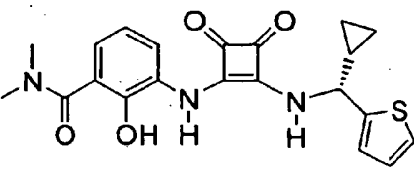
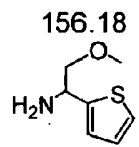
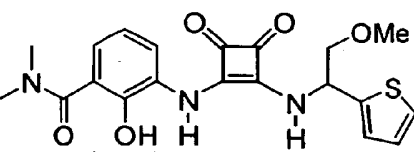
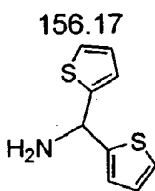
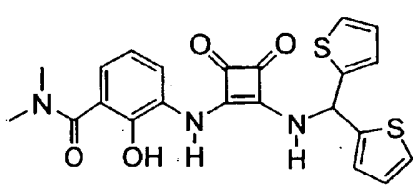
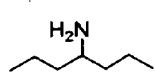
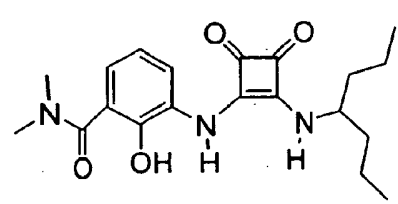
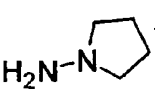
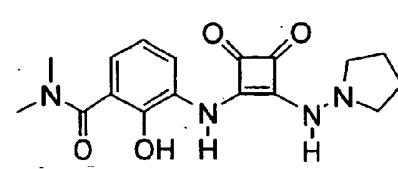
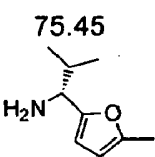
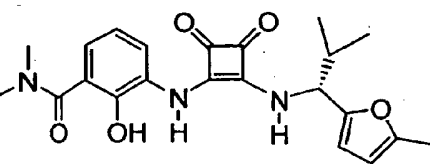
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.5	89.2 		1. 67% 2. 348,1 3. 95-96
360.6	156.3 		1. 62% 2. 414,1 3. 113-115
360.7	156.4 		1. 68% 2. 414,1 3. 114-116
360.8			1. 74% 2. 374 3. 129,8
360.9			1. 61% 2. 388 3. 123,1
360.10			1. 53% 2. 388 3. 117,2
360.11			1. 37% 2. 388 3. 129,9
360.12			1. 62% 2. 374 3. 126,1

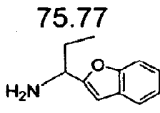
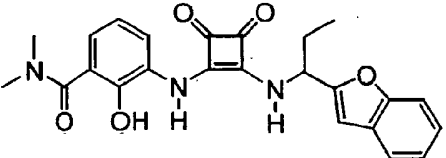
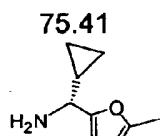
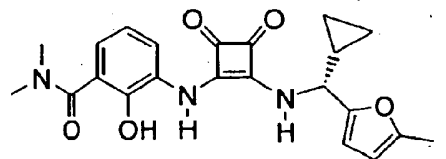
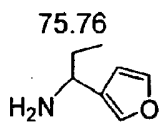
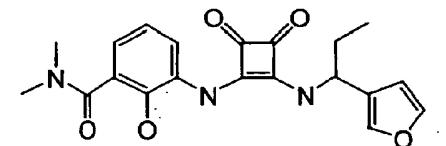
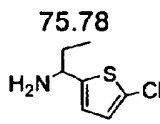
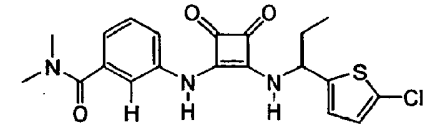
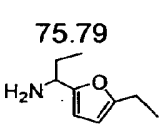
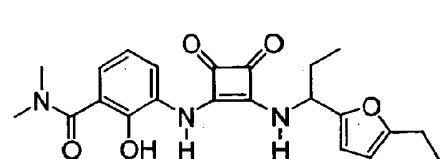
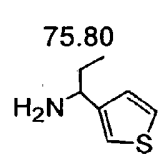
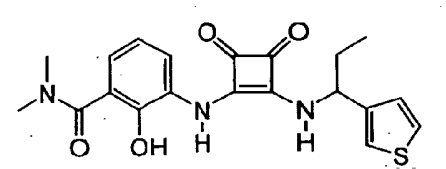
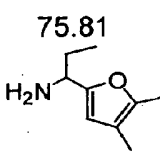
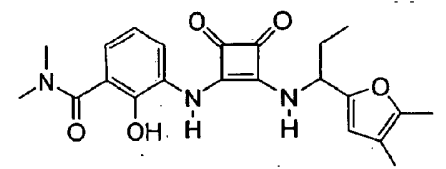
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.13	156.5 		1. 71% 2. 400,1 3. 106-109
360.14	156.6 		1. 66% 2. 400,1 3. 106-109
360.15			1. 69% 2. 372 3. 138,7
360.16			1. 54% 2. 346 3. 123,6
360.17			1. 53% 2. 388 3. 116,9
360.18	75.55 		1. 87% 2. 384,1 3. 136
360.19	75.56 		1. 92% 2. 384,1 3. 136
360.20	156.7 		1. 27% 2. 386,1 3. 109-112

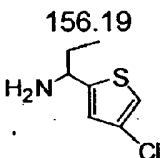
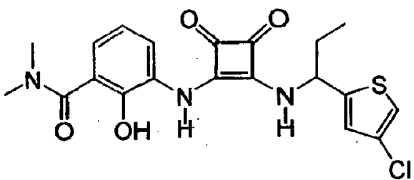
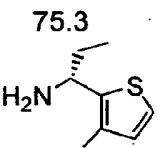
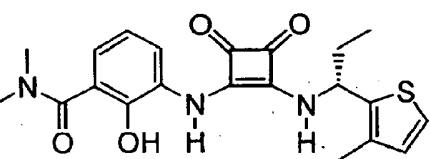
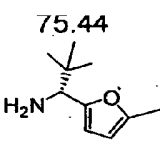
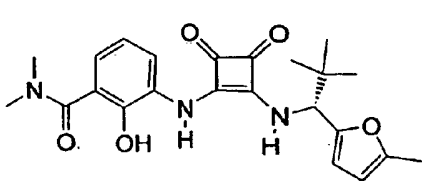
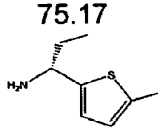
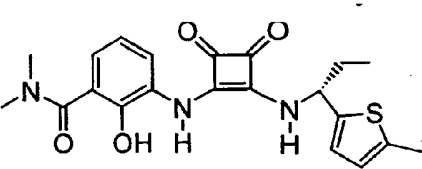
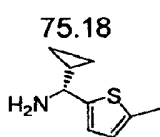
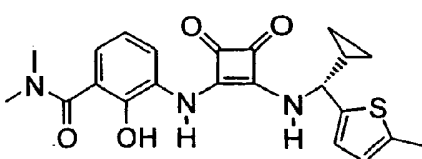
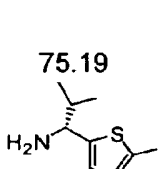
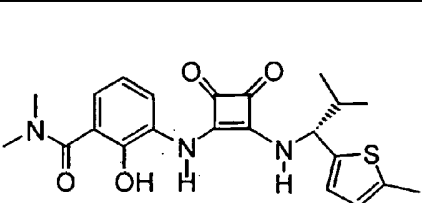
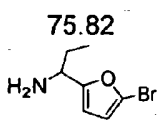
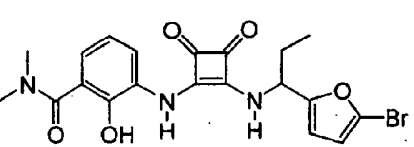


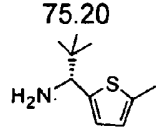
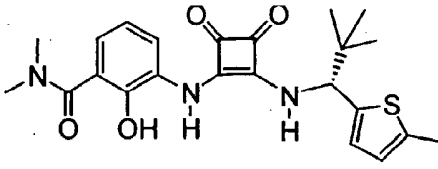
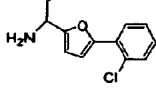
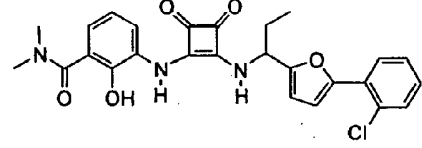
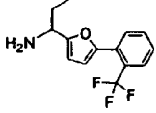
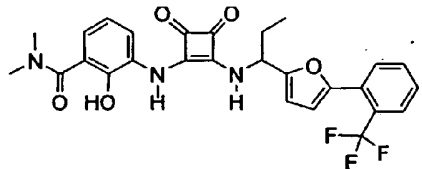
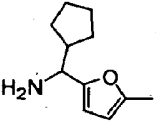
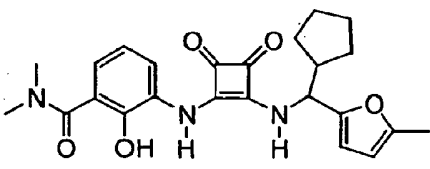
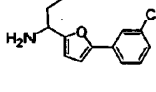
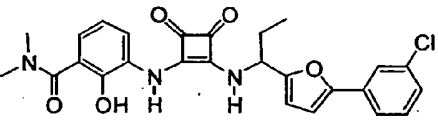
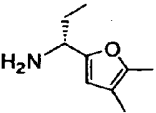
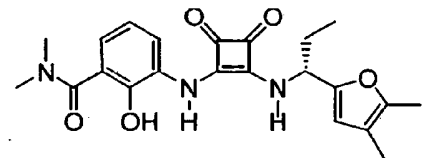
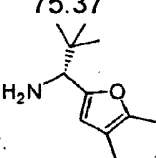
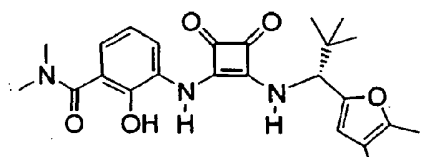
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.21	<p>156.8</p> 		<p>1. 31% 2. 400,1 3. 117-120</p>
360.22	<p>75.11</p> 		<p>1. 61% 2. 396,1 3. 129</p>
360.23	<p>75.12</p> 		<p>1. 69% 2. 396,1 3. 126</p>
360.24	<p>75.13</p> 		<p>1. 74% 2. 398,1 3. 123</p>
360.25	<p>75.14</p> 		<p>1. 76% 2. 398,1 3. 123</p>
360.26	<p>75.39</p> 		<p>1. 60% 2. 384,1 3. 103-105</p>
360.27	<p>75.35</p> 		<p>1. 67% 2. 384,1 3. 104-106</p>

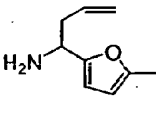
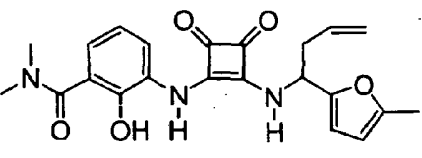
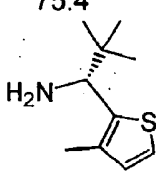
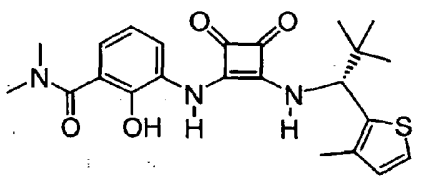
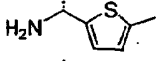
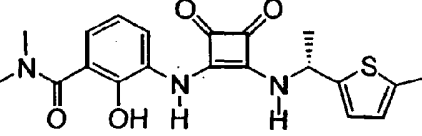
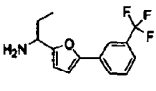
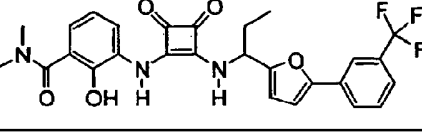
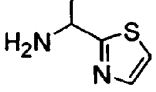
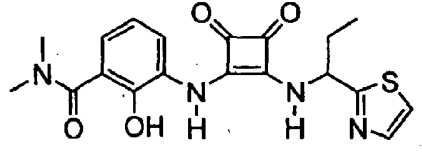
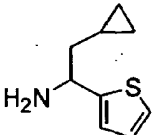
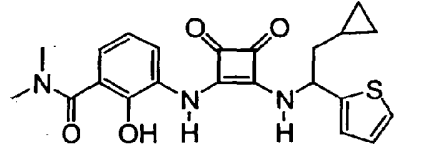
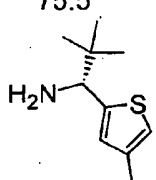
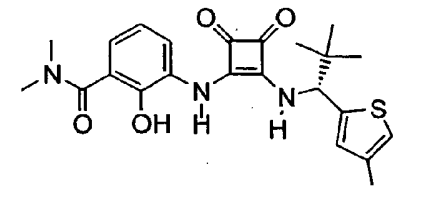
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.28	<b>156.9</b> 		1. 70% 2. 386,1 3. 103-105
360.29	<b>156.10</b> 		1. 64% 2. 400,1 3. 109-111
360.30	<b>75.2</b> 		1. 63% 2. 398,1 3. 99-101
360.31	<b>75.1</b> 		1. 57% 2. 398,1 3. 99-101
360.32			1. 45% 2. 400 3. 104,6
360.33			1. 44% 2. 386 3. 143
360.34			1. 73% 2. 356,1 3. 218-220
360.35			1. 97% 2. 406,1 3. 154

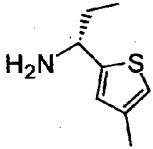
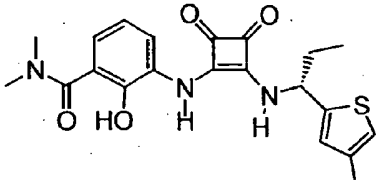
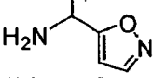
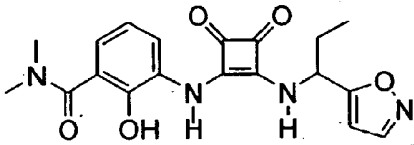
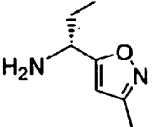
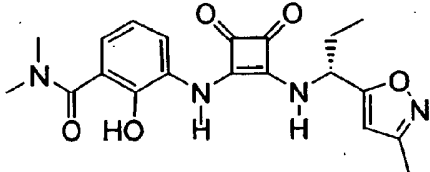
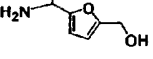
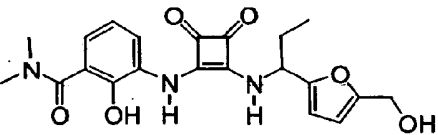
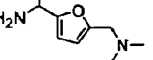
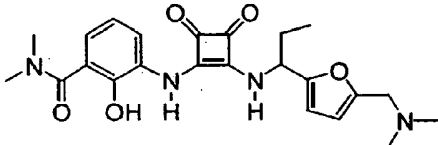
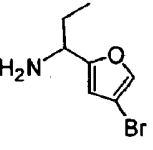
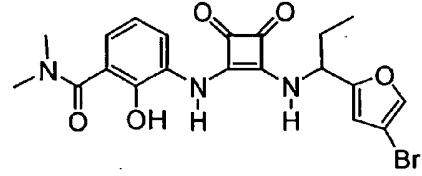
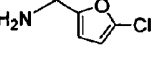
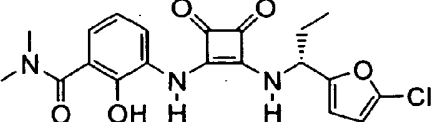
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.36	75.15 		1. 77% 2. 414,1 3. 122-124
360.37	75.16 		1. 70% 2. 412,1 3. 99-101
360.38	156.18 		1. 69% 2. 416,1 3. 107-109
360.39	156.17 		1. 43% 2. 454,1 3. 128-130
360.40			1. 40% 2. 374,1 3. 132-136
360.41			1. 60% 2. 345,1 3. 205-207
360.42	75.45 		1. 96% 2. 412,1 3. 112

Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.43	75.77 		1. 30% 2. 434,1 3. 117-119
360.44	75.41 		1. 96% 2. 410,1 3. 139
360.45	75.76 		1. 65% 2. 384,1 3. 87-89
360.46	75.78 		1. 50% 2. 434,1 3. 123-125
360.47	75.79 		1. 74% 2. 412,1 3. 84-86
360.48	75.80 		1. 73% 2. 400,1 3. 136-140
360.49	75.81 		1. 74% 2. 412,1 3. 103-105

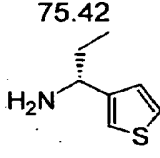
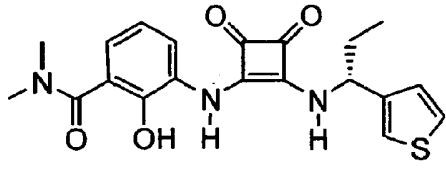
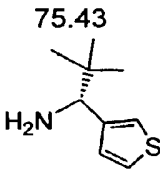
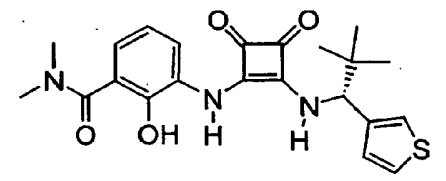
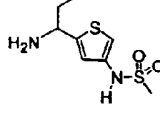
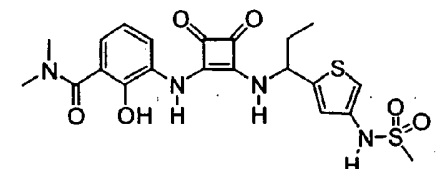
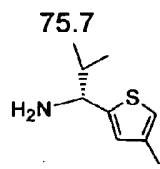
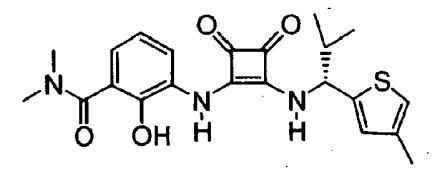
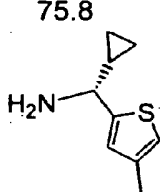
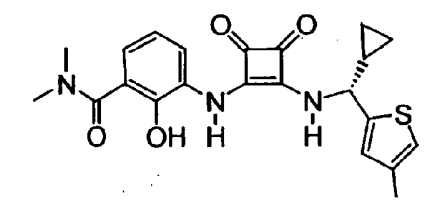
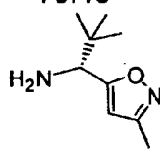
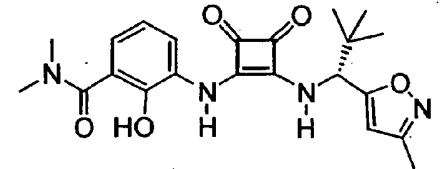
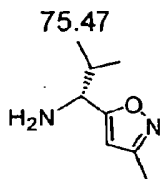
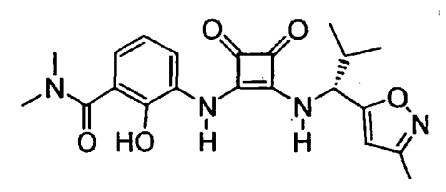
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.50	<p>156.19</p> 		<p>1. 63% 2. 434,1 3. 114-117</p>
360.51	<p>75.3</p> 		<p>1. 74% 2. 414,1 3. 130-133</p>
360.52	<p>75.44</p> 		<p>1. 71% 2. 426,1 3. 138</p>
360.53	<p>75.17</p> 		<p>1. 41% 2. 414 3. 139-141</p>
360.54	<p>75.18</p> 		<p>1. 32% 2. 426 3. 148-150</p>
360.55	<p>75.19</p> 		<p>1. 57% 2. 428 3. 159-163</p>
360.56	<p>75.82</p> 		<p>1. 44% 2. 464,1 3. 86-88</p>

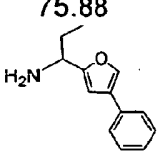
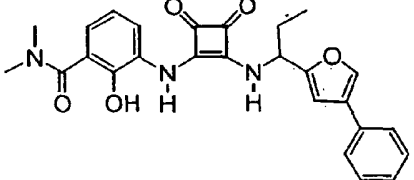
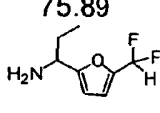
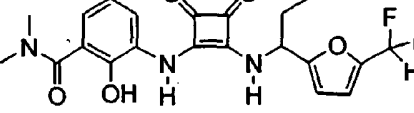
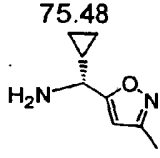
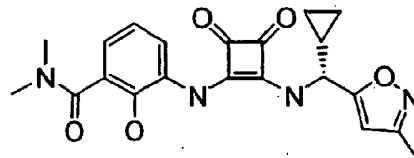
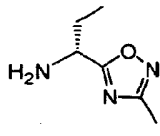
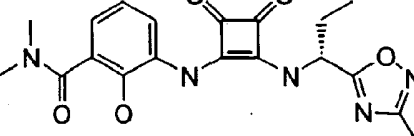
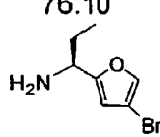
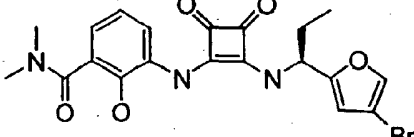
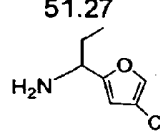
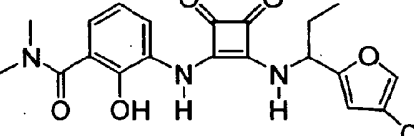
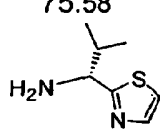
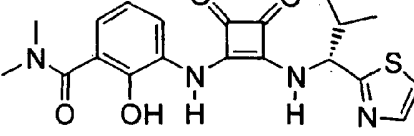
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.57	<p>75.20</p> 		1. 37% 2. 442 3. 158-162
360.58	<p>75.83</p> 		1. 53% 2. 494,1 3. 148-151
360.59	<p>75.84</p> 		1. 63% 2. 528,1 3. 90-95
360.60	<p>51.26</p> 		1. 73% 2. 438,1 3. 116
360.61	<p>75.85</p> 		1. 55% 2. 494,1 3. 133-135
360.62	<p>75.38</p> 		1. 83% 2. 412,1 3. 119
360.63	<p>75.37</p> 		1. 66% 2. 440,1 3. 110

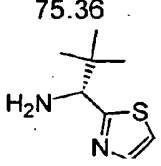
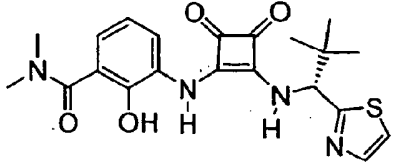
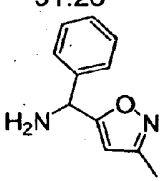
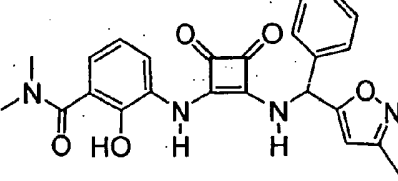
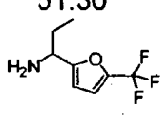
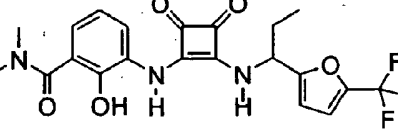
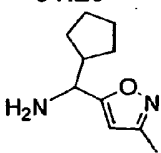
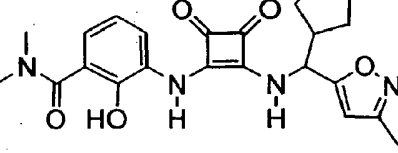
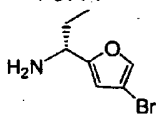
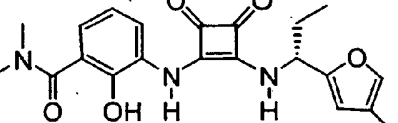
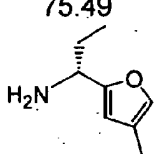
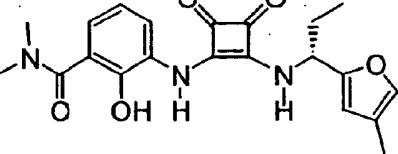
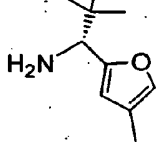
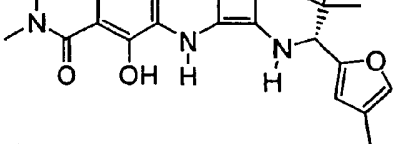
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.64	51.10 		1. 49% 2. 410,1 3. 97
360.65	75.4 		1. 40% 2. 442,1 3. 157-160
360.66	75.21 		1. 75% 2. 400 3. 136-140
360.67	75.86 		1. 63% 2. 528,1 3. 106-108
360.68	75.87 		1. 10% 2. 401,1 3. 111-113
360.69	156.20 		1. 5% 2. 426,1
360.70	75.5 		1. 56% 2. 442,1 3. 152-154

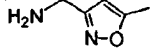
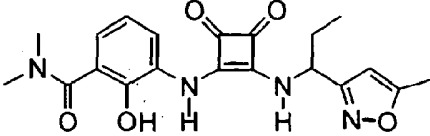
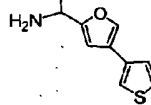
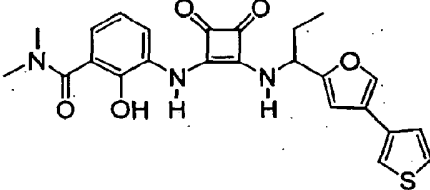
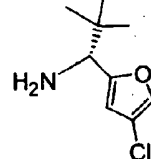
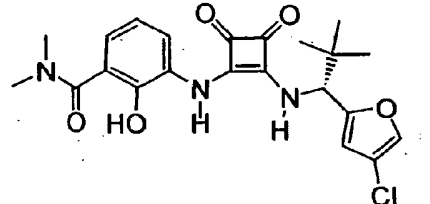
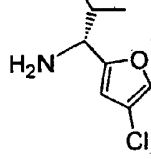
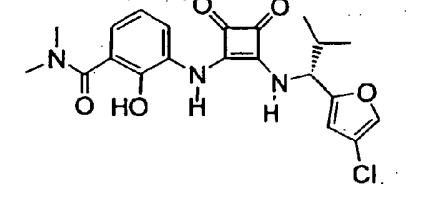
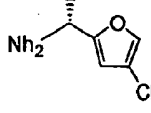
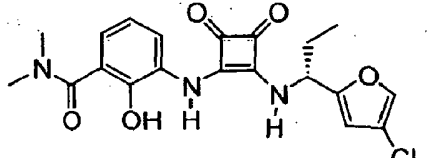
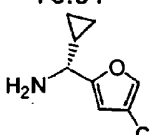
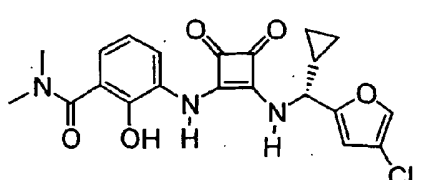
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.71	75.6 		1. 46% 2. 414,1 3. 122-124
360.72	156.21 		1. 62% 2. 385,1 3. 130-133
360.73	75.57 		1. 41% 2. 399,1 3. 83-85
360.74	51.11 		1. 70% 2. 414,1 3. 98-101
360.75	51.12 		1. 62% 2. 441,1 3. 98-102
360.76	75.90 		1. 79% 2. 464,1 3. 111
360.77	75.59 		1. 79% 2. 418,1 3. 107

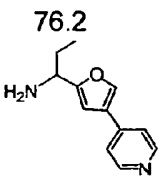
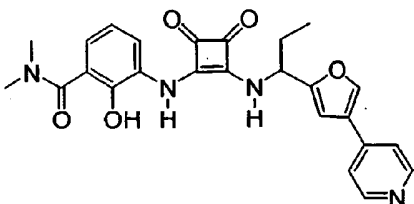
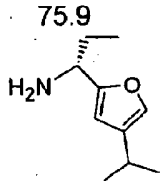
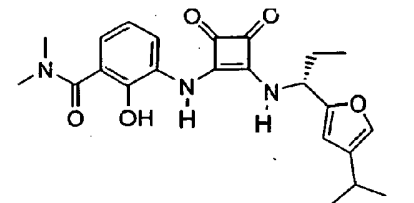
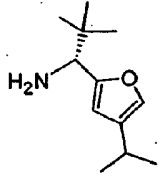
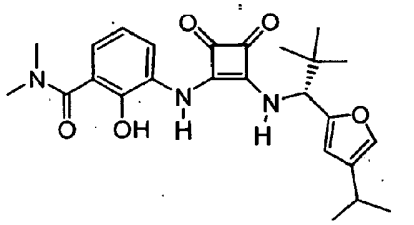
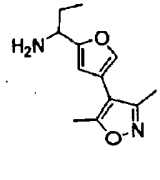
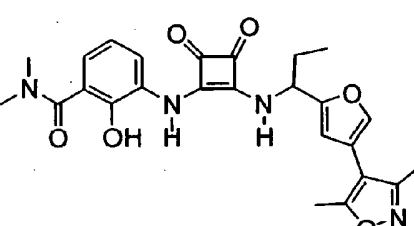


Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.78	75.42 		1. 65% 2. 400,1 3. 109-112
360.79	75.43 		1. 21% 2. 428,1 3. 126
360.80	13.28 		1. 55% 2. 493,1 3. 155-158
360.81	75.7 		1. 67% 2. 428,1 3. 138-140
360.82	75.8 		1. 68% 2. 426,1 3. 121-123
360.83	75.46 		1. 25% 2. 427,1 3. 139
360.84	75.47 		1. 62% 2. 413,1 3. 128

Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.85	<b>75.88</b> 		1. 49% 2. 460,1 3. 112-114
360.86	<b>75.89</b> 		1. 71% 2. 434,1 3. 91-93
360.87	<b>75.48</b> 		1. 57% 2. 411,1 3. 125
360.88	<b>34.10</b> 		1. 12% 2. 400,1 3. 131-133
360.89	<b>76.10</b> 		1. 60% 2. 464,1 3. 111-113
360.90	<b>51.27</b> 		1. 60% 2. 418,1 3. 113
360.91	<b>75.58</b> 		1. 55% 2. 415,1 3. 140-143

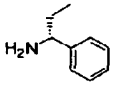
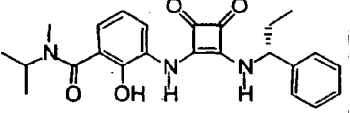
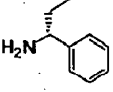
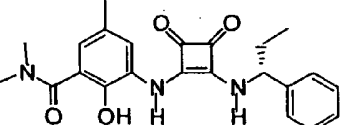
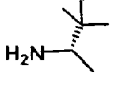
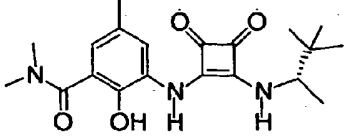
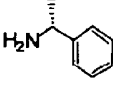
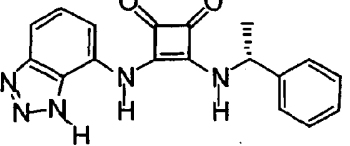
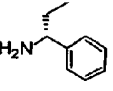
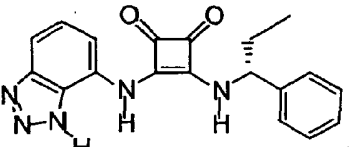
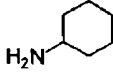
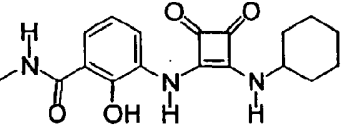
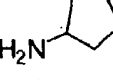
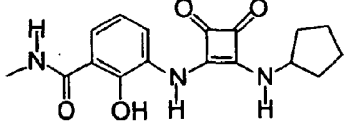
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.92	75.36 		1. 55% 2. 429 3. 185-190
360.93	51.28 		1. 3% 2. 447,1
360.94	51.30 		1. 71% 2. 452,1 3. 106
360.95	51.29 		1. 44% 2. 439,1 3. 112
360.96	76.11 		1. 71% 2. 464,1 3. 111-113
360.97	75.49 		1. 70% 2. 398,1 3. 106-108
360.98	75.50 		1. 46% 2. 426,1 3. 140-142

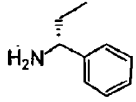
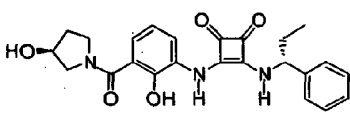
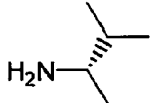
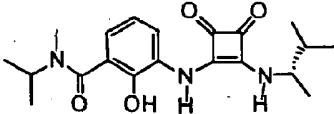
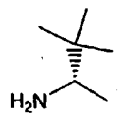
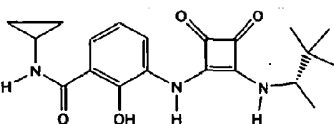
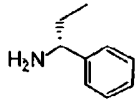
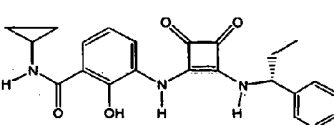
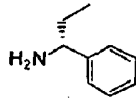
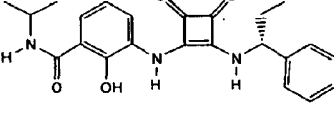
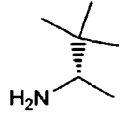
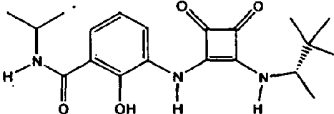
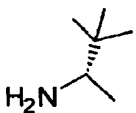
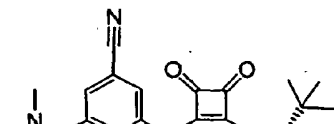
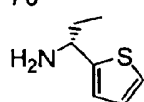
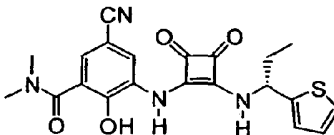
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.99	34.9 		1. 62% 2. 399,1 3. 109-112
360.100	76.1 		1. 60% 2. 466,1 3. 129-131
360.101	75.52 		1. 49% 2. 446,1 3. 146
360.102	75.51 		1. 48% 2. 432,1 3. 116
360.103	75.53 		1. 62% 2. 418,1 3. 126
360.104	75.54 		1. 47% 2. 430,1 3. 136

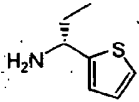
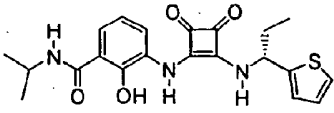
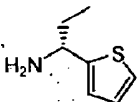
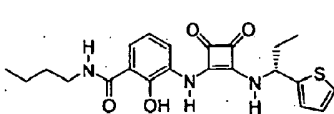
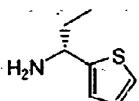
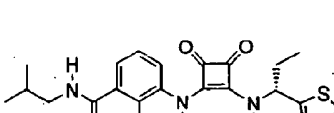
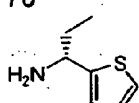
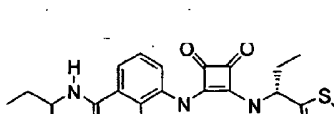
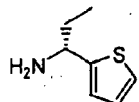
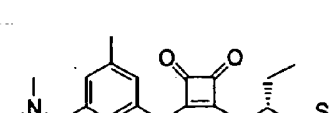
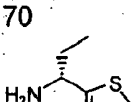
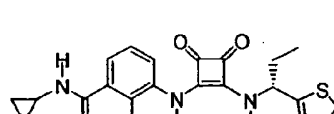
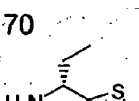
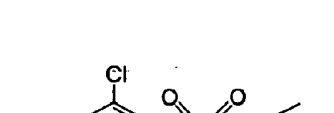
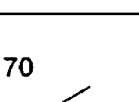
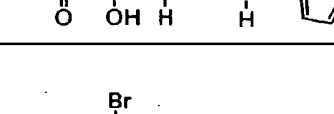
Ex.	Amina	Produto 2.	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
360.105	<p>76.2</p> 		1. 42% 2. 461,1 3. 131-134
360.106	<p>75.9</p> 		1. 93% 2. 426,1 3. 123-125
360.107	<p>75.10</p> 		1. 26% 2. 454,1 3. 132-134
360.108	<p>76.3</p> 		1. 12% 2. 479,1 3. 129-132

#### EXEMPLOS 361-368.31

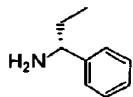
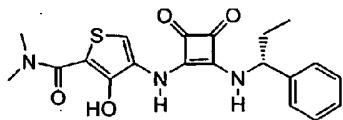
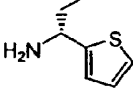
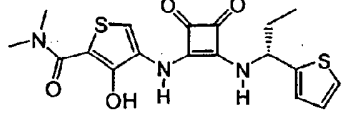
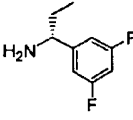
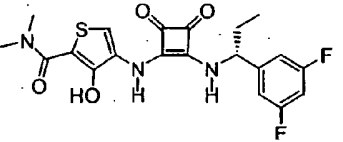
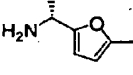
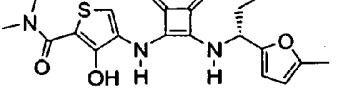
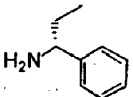
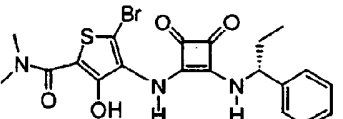
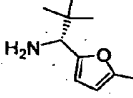
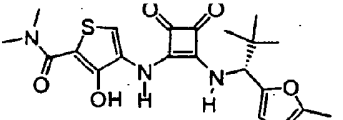
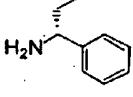
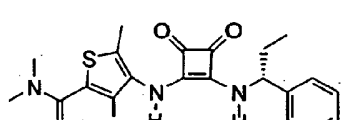
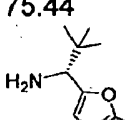
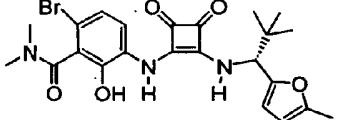
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 261 mas utilizando a amina disponível comercialmente na Tabela abaixo e o intermediário de ciclobutenodiona do Exemplo Preparativo indicado, obtiveram-se os produtos de ciclobutenodiona seguintes.

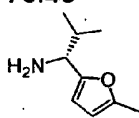
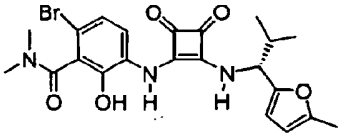
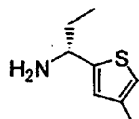
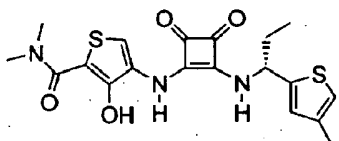
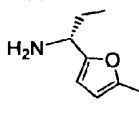
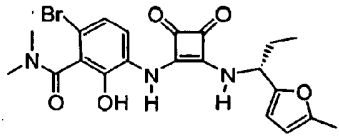
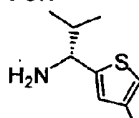
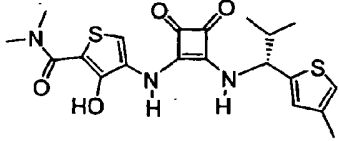
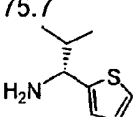
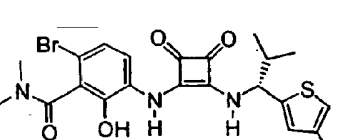
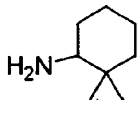
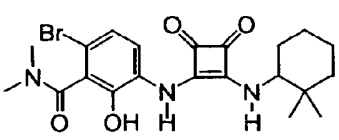
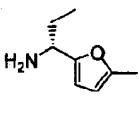
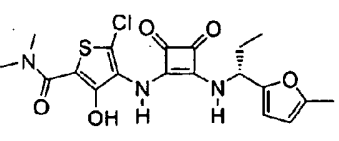
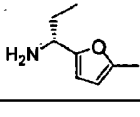
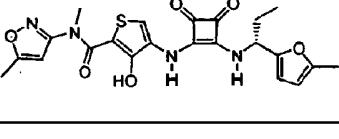
Ex.	Amina	Ex. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
361		20		1. 57% 2. 422 3. 172,4
362		21		1. 53% 2. 408 3. 139,8
363		21		1. 70% 2. 374 3. 167,8-170,1
364		23		1. 21% 2. 334 3. 184,3
365		23		1. 61% 2. 348 3. 205,6
366		21.1		1. 75% 2. 344 3. 170-172
367		21.1		1. 66% 2. 330 3. 160-162

Ex.	Amina	Ex. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
368		22		1. 31% 2. 436 3. 140-145
368.1		20		1. 8% 2. 374 3. 130-133
368.2		23.1		1. 56% 2. 372 3. 188-191
368.3		23.1		1. 67% 2. 406 3. 142-144
368.4		23.2		1. 69% 2. 408 3. 147-150
368.5		23.2		1. 67% 2. 374 3. 177-180
368.6		23.3		1. 45% 2. 385 3. 236-240
368.7	70 	23.3		1. 35% 2. 425 3. 248-251

Ex.	Amina	Ex. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
368.8	70 	23.2		1. 66% 2. 414 3. 156-160
368.9	70 	23.4		1. 78% 2. 428 3. 138-140
368.10	70 	23.5		1. 46% 2. 428 3. 149-153
368.11	70 	23.6		1. 54% 2. 412 3. 136-138
368.12	70 	21		1. 30% 2. 414 3. 164-167
368.13	70 	23.1		1. 25% 2. 412 3. 172-177
368.14	70 	23.7		1. 21% 2. 434 3. 208-211
368.15	70 	23.8		1. 27% 2. 478 3. 216-219

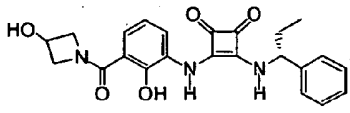
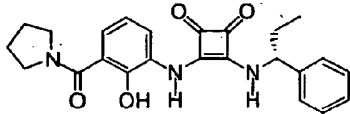
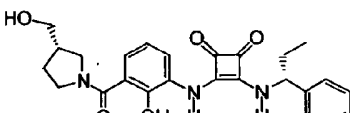
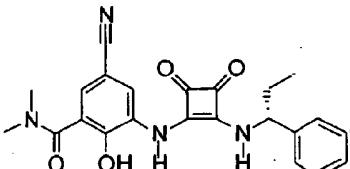
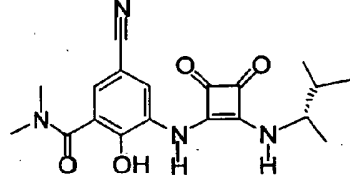


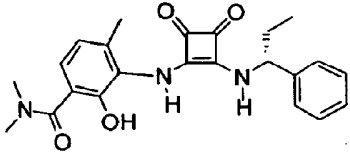
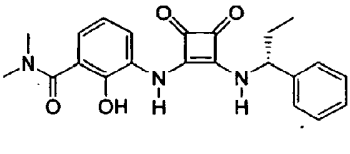
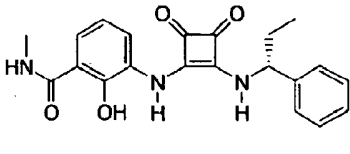
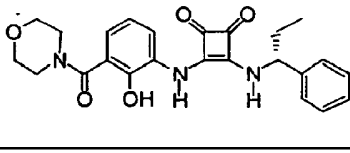
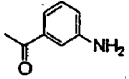
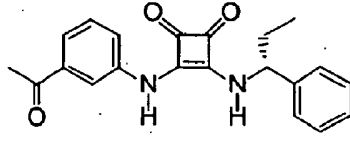
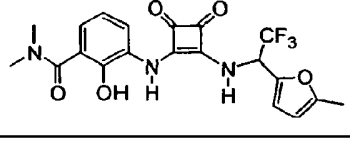
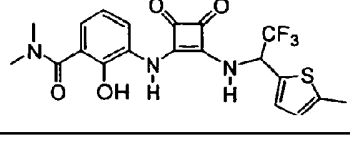
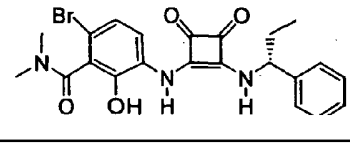
Ex.	Amina	Ex. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
368.16		23.9		1. 63% 2. 400
368.17	<b>70</b> 	23.9		1. 61% 2. 406,1 3. 127 DEC
368.18	<b>75.29</b> 	23.9		1. 68% 2. 436,1 3. 128 DEC
368.19	<b>75.1</b> 	23.9		1. 72% 2. 404,1 3. 126 DEC
368.20		23.10		1. 8,4% 2. 478
368.21	<b>75.44</b> 	23.9		1. 39% 2. 432,1 3. 151-153
368.22		23.12		1. 78% 2. 414,1 3. 210 DEC
368.23	<b>75.44</b> 	23.11		1. 4% 2. 504

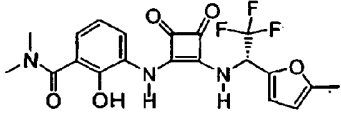
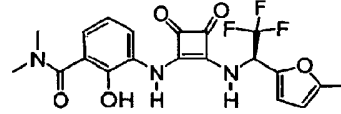
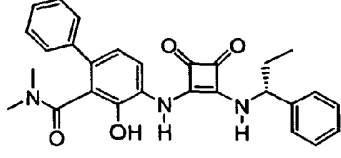
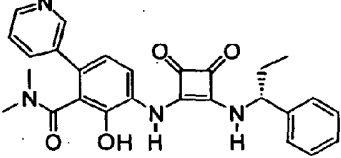
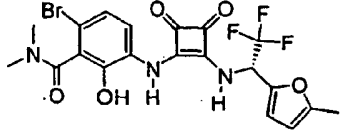
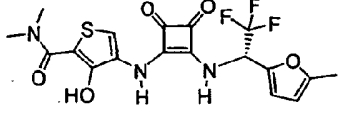
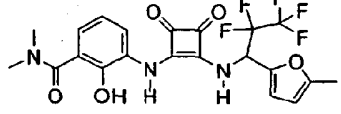
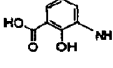
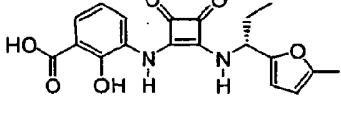
Ex.	Amina	Ex. Prep.	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
368.24	<b>75.45</b> 	23.11		1. 31% 2. 490 3. 241-245
368.25	<b>75.6</b> 	23.9		1. 81% 2. 420,1 3. 126-128
368.26	<b>75.1</b> 	23.11		1. 8% 2. 476 3. 193-198
368.27	<b>75.7</b> 	23.9		1. 70% 2. 434,1 3. 130 DEC
368.28	<b>75.7</b> 	23.11		1. 83% 2. 506 3. 222-227
368.29		23.11		1. 17% 2. 464 3. 183-190
368.30	<b>75.1</b> 	23.13		1. 6,5% 2. 438,1
368.31	<b>75.1</b> 	23.14		1. 71% 2. 471,1 3. 149-151

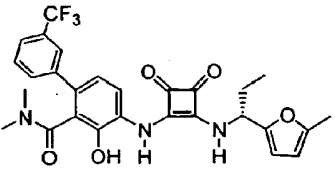
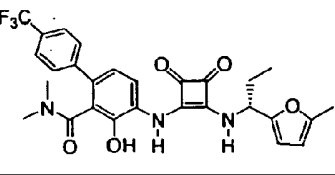
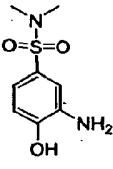
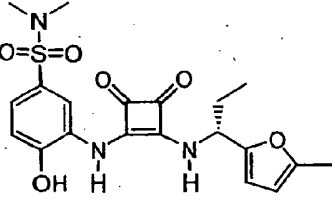
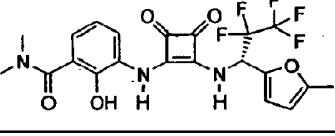
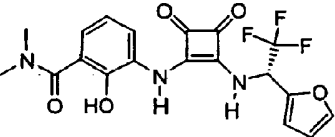
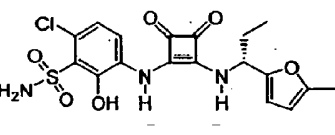
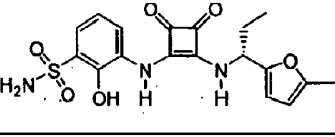
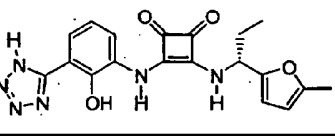
EXEMPLOS 369-378.23

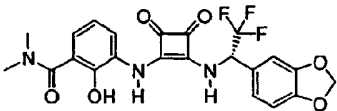
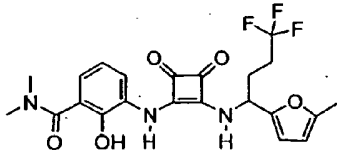
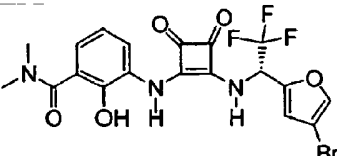
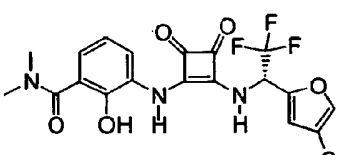
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 210 mas utilizando o intermediário de ciclobutenodiona do Exemplo Preparativo indicado e a amina do Exemplo Preparativo indicado na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de ciclobutenodiona seguintes.

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
369	8	87		1. 41% 2. 422 3. 135-140
370	9	87		1. 60% 2. 420 3. 120-125
371	10	87		1. 59% 2. 450 3. 162-167
372	12	87		1. 34% 2. 419 3. 157, 2-168, 2
373	12	88		1. 18% 2. 371 3. 142, 3-144, 6

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
374	13	87		1. 41% 2. 408 3. 245,3- 247,8
375	5	87		1. 32% 2. 366 3. 165,7
376	6	87		1. 17% 2. 380 3. 173,5
377	7	87		1. 48% 2. 436 3. 175,6
378		87		1. 62% 2. 364 3. 155-160
378.1	3	88.3		1. 73% 2. 438,1 3. 116
378.2	3	88.2		1. 58% 2. 454 3. 140-142
378.3	13.3	87		1. 43% 2. 472 3. 206-209

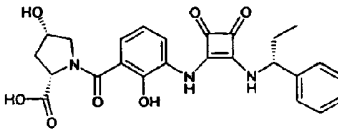
Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
378.4	3	23.16		1. 69% 2. 438,1 3. 116
378.5	3	23.17		1. 73% 2. 438,1 3. 116
378.6	13.4	87		1. 10% 2. 470 3. 198-201 DEC
378.7	13.5	87		1. 16% 2. 471 3. 246-248
378.8	13.3	23.16		1. 30% 2. 516/518 3. 234-240 DEC
378.9	13.19	23.16		1. 65% 2. 444,1
378.10	3	23.20		1. 78% 2. 488 3. 137-140
378.11		88.1		1. 24% 2. 371 3. 254-260 DEC

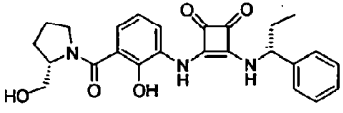
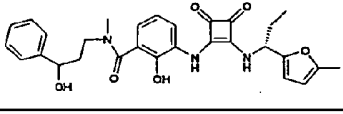
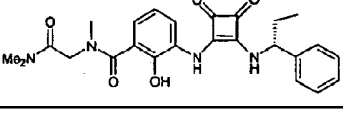
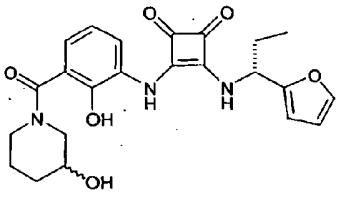
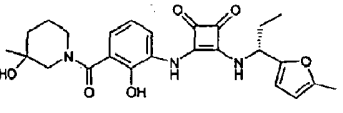
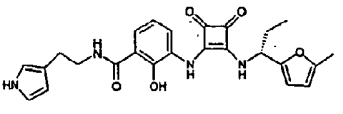
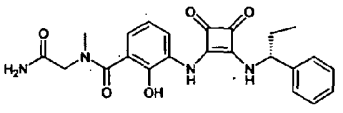
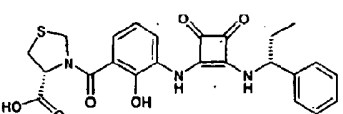
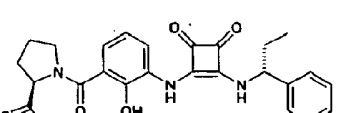
Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
378.12	13.6	88.1		1. 3% 2. 542
378.13	13.7	88.1		1. 9% 2. 542
378.14		88.1		1. 48% 2. 434 3. 150-152
378.15	3	23.19		1. 71% 2. 488 3. 136-138
378.16	3	23.22		1. 35% 2. 424,1 3. 132
378.17	13.9	88.1		1. 13% 2. 440 3. 219-223
378.18	13.10	88.1		1. 26% 2. 406 3. 242-249 DEC
378.19	13.8	88.1		1. 18% 2. 395

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
378.20	3	23.18		1. 53% 2. 478,1 3. 126
378.21	3	23.21		1. 66% 2. 466 3. 106
378.22	3	23.24		1. 73% 2. 502,1 3. 121
378.23	3	23.23		1. 57% 2. 458,1 3. 129

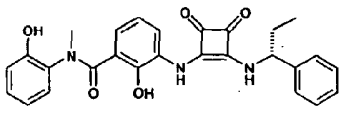
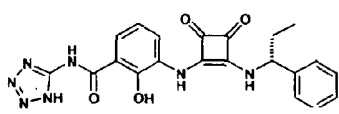
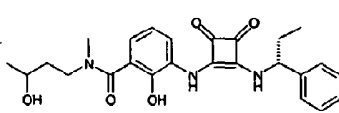
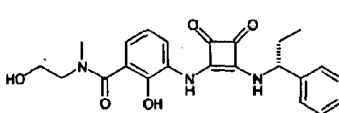
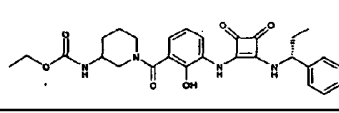
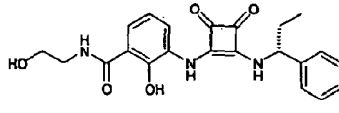
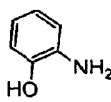
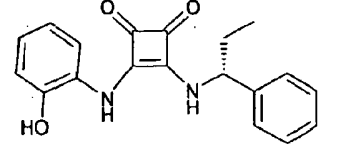
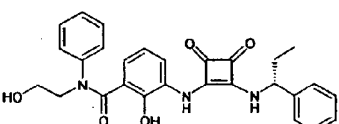
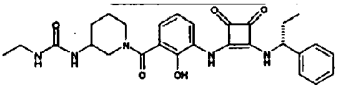
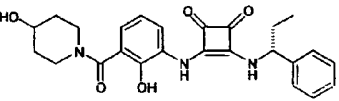
EXEMPLOS 378.25-378.89

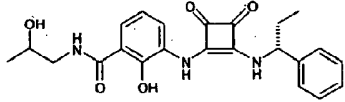
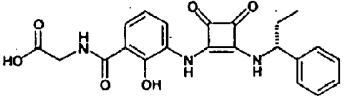
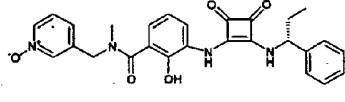
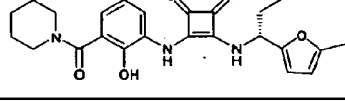
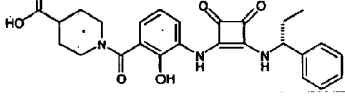
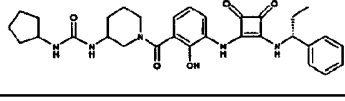
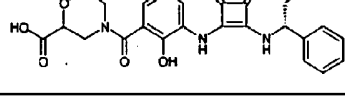
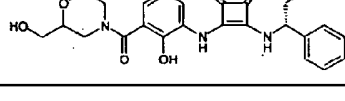
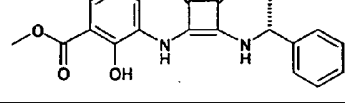
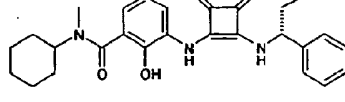
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 210 mas utilizando o intermediário de ciclobutenodiona do Exemplo Preparativo indicado e a amina do Exemplo Preparativo indicado na Tabela abaixo, obtiveram-se os produtos de ciclobutenodiona seguintes.

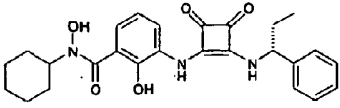
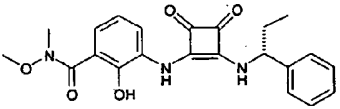
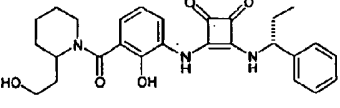
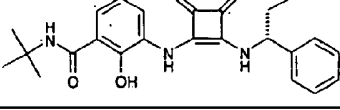
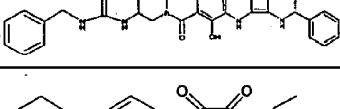
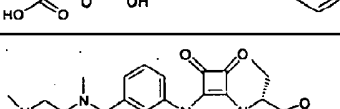
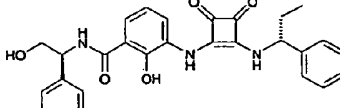
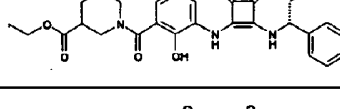
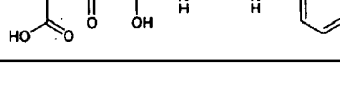

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário de Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
378.25	11.10	87.1		1. 71% 2. 480,0

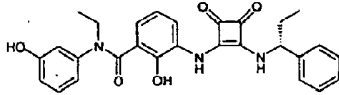
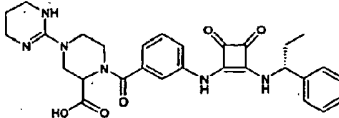
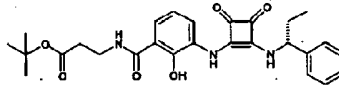
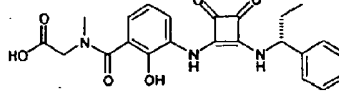
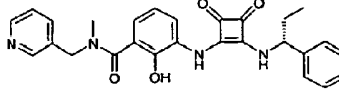
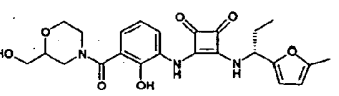
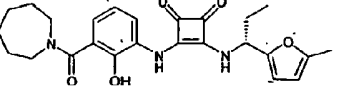
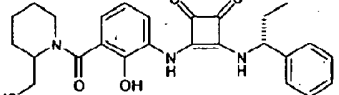
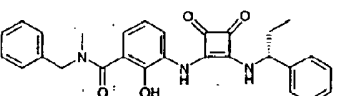
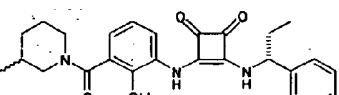
Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário de Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. $MH^+$
378.26	10.28	87.1		1. 60% 2. 449,9
378.27	11.11	88.4		1. 25% 2. 540,1 [ $M+Na^+$ ]
378.28	10.36	87.1		1. 16% 2. 465.0
378.29	10.7	88.5		1. 46% 2. 440,4
378.30	10.9	88.4		1. 43% 2. 934,9 [dímero+1] <sup>+</sup>
378.31	11.12	88.4		1. 48% 2. 4640
378.32	10.35	87.1		1. 17% 2. 437
378.33	10.8	87.1		1. 10% 2. 481,9
378.34	11.13	87.1		1. 55% 2. 463,9

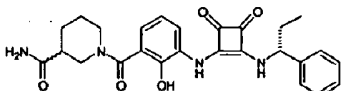
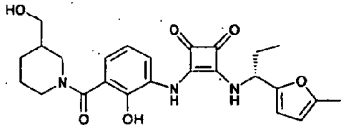
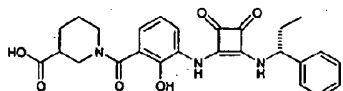
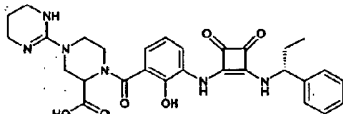
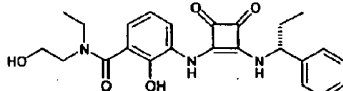
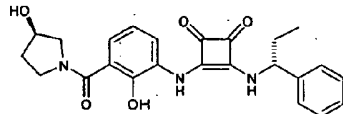
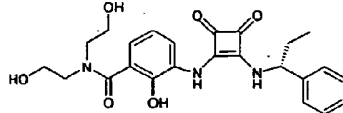
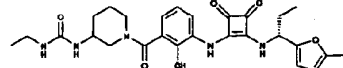
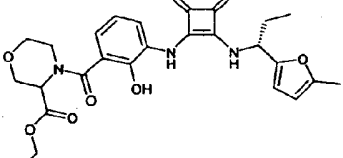


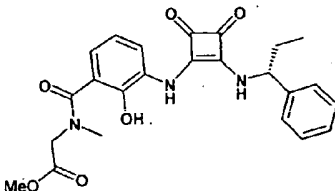
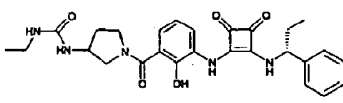
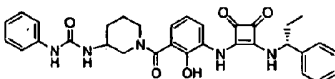
Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário de Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
378.35	10.29	87.1		1. 34% 2. 471,9
378.36	10.48	87.1		1. 4% 2. 433,9
378.36	10.10	87.1		1. 85% 2. 451,9
378.37	10.31	87.1		1. 36% 2. 423,8
378.38	10.17	87.1		1. 85% 2. 521,1
378.39	10.32	87.1		1. 63% 2. 409,9
378.40		87.1		1. 44% 2. 323,1
378.41	10.33	87.1		1. 20% 2. 486,0
378.42	10.13	87.1		1. 47% 2. 520,1
378.43	10.34	87.1		1. 18% 2. 449,9

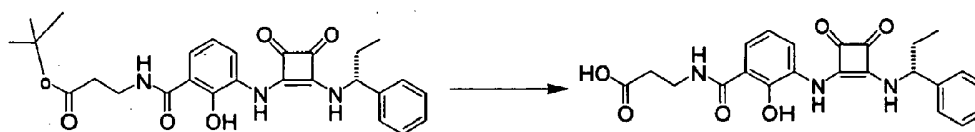
Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário de Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
378.44	11.14	87.1		1. 13% 2. 424,0
378.45	2.13	87.1		1. 13% 2. 423,8
378.46	12.1	87.1		1. 51% 2. 487,1
378.47	10.38	88.4		1. 72% 2. 437,7
378.48	11.15	87.1		1. 29% 2. 477,9
378.49	10.14	87.1		1. 61% 2. 560,2
378.50	11.18	87.1		1. 25% 2. 480,0
378.51	10.18	87.1		1. 51% 2. 466,0
378.52	12.2	87.1		1. 32% 2. 380,9
378.53	10.19	87.1		1. 14% 2. 461,4

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário de Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
378.54	11.1	87.1		1. 41% 2. 463,9
378.55	11.2	87.1		1. 5% 2. 409,9
378.56	10.20	87.1		1. 70% 2. 478,1
378.57	10.49	87.1		1. 17% 2. 421,9
378.58	10.15	87.1		1. 51% 2. 582,1
378.59	10.46	87.1		1. 18% 2. 477,9
378.60	11.16	88.4		1. 54% 2. 455,1
378.61	10.21	87.1		1. 84% 2. 485,9
378.62	10.40	87.1		1. 4% 2. 506,1
378.65	2.8	87.1		1. 34% 2. 480

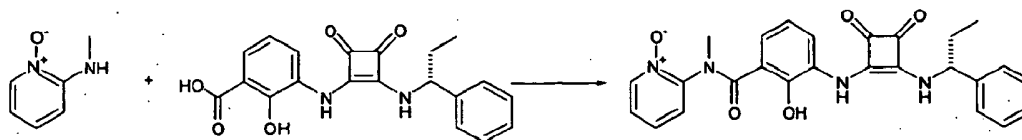
Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário de Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
378.66	10.22	87.1		1. 16% 2. 486,0
378.67	2:10	87.1		1. 44% 2. 545
378.68	10.23	87.1		1. 26% 2. 493,9
378.69	2.14	87.1		1. 60% 2. 437,9
378.70	10.24	87.1		1. 64% 2. 469,9
378.71	10.18	88.4		1. 64% 2. 471,1
378.72	10.39	88.4		1. 41% 2. 451,7
378.73	10.30	87.1		1. 60% 2. 464,0
378.74	10.25	87.1		1. 63% 2. 470,1
378.75	10.26	87.1		1. 10% 2. 448,0

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário de Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
378.76	10.50	87.1		1. 5% 2. 477,0
378.77	10.42	88.4		1. 57% 2. 467,7
378.78	11.17	87.1		1. 75% 2. 478,0
378.79	2.9	87.1		1. 21% 2. 561
378.80	10.43	87.1		1. 69% 2. 437,9
378.81	10.41	87.1		1. 3% 2. 436,0
378.82	10.44	87.1		1. 90% 2. 454,0
378.83	10.13	88.4		1. 29% 2. 524,1
378.84	10.45	88.4		1. 46% 2. 511,7

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de intermediário de Ciclobuteno	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup>
378.86	10.37	87.1		1. 53% 2. 452,0
378.88	10.47	87.1		1. 61% 2. 506,1
378.89	10.16	87.1		1. 30% 2. 568,1

EXEMPLO 378.90

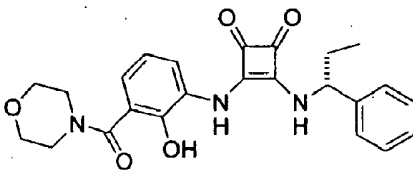
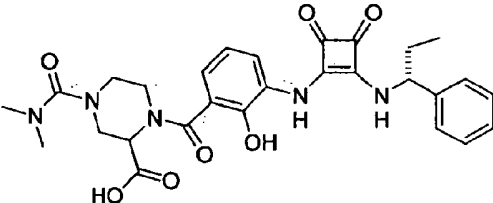
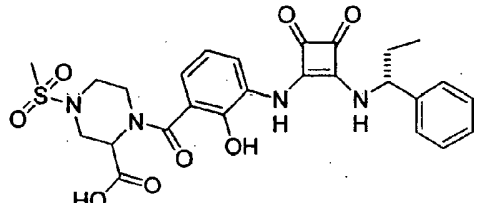
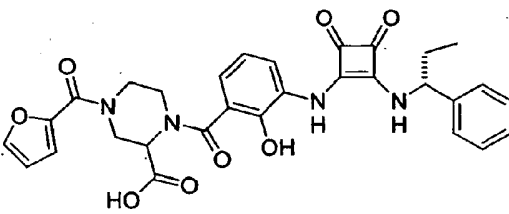
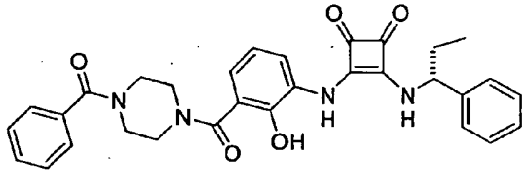
Agitou-se o composto anterior do Exemplo Preparativo 378.68 com HCl 4 N/dioxano para produzir o produto (23%, MH<sup>+</sup> = 437,9).

EXEMPLO 378.91

Utilizando o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 2, Passo A, mas utilizando os compostos do Exemplo Preparativo 2.16 e do Exemplo Preparativo 2.15, preparou-se o composto do título (20%, MH<sup>+</sup> = 472,9).

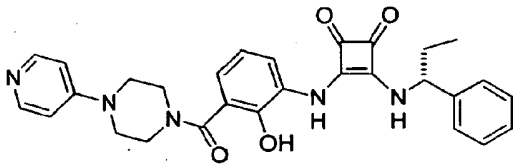
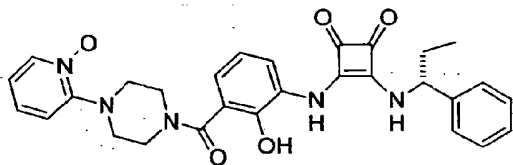
EXEMPLOS 379-393

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 210 mas utilizando a amina do Exemplo Preparativo indicado e o intermediário de etoxiesquarato do Exemplo Preparativo 87, obtiveram-se os produtos de ciclobutenodiona seguintes.

Ex.	Anilina	Produto	1. Rendimento (%) 2. (MH <sup>+</sup> )
379	109		1. 29% 2. 436,0
380	105		1. 6,3% 2. 550,0
381	106		1. 12% 2. 557,0
382	107		1. 8,6% 2. 573,0
383	143		1. 3,2% 2. 497,0

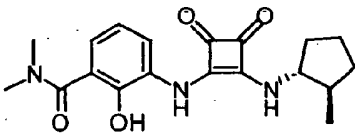
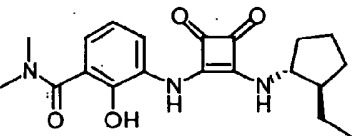
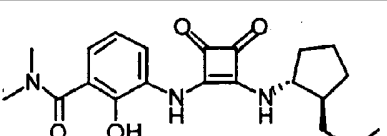
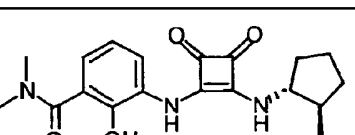
Ex.	Anilina	Produto	1. Rendimento (%) 2. (MH <sup>+</sup> )
384	135		1. 36% 2. 529,0
385	130		1. 33% 2. 506,1
387	145		1. 27% 2. 449,1
388	140		1. 25% 2. 477,0
389	98		1. 66% 2. 542,1
390	96		1. 60% 2. 545,0
391	97		1. 66% 2. 540,1



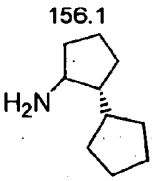
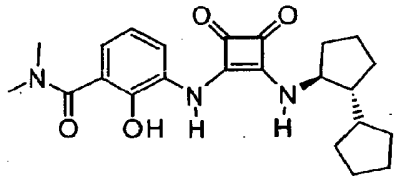
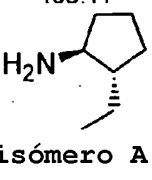
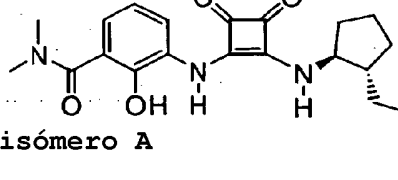
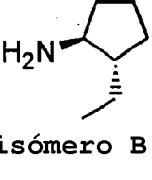
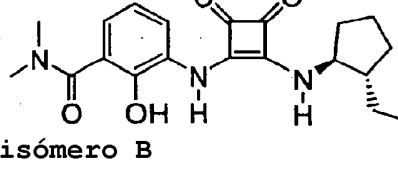
Ex.	Anilina	Produto	1. Rendimento (%) 2. (MH <sup>+</sup> )
392	100		1. 47% 2. 512,1
393	99		1. 60% 2. 528,1

#### EXEMPLOS 394-404.4

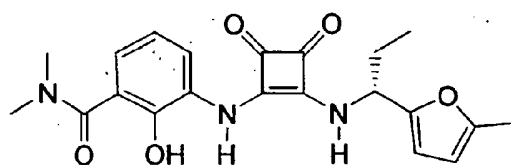
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 261 mas utilizando as amins dos Exemplos Preparativos indicados na Tabela abaixo e o derivado de ciclobutenodiona do Exemplo Preparativo 19, obtiveram-se os produtos de ciclobutenodiona seguintes como misturas racêmicas.

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
394	147		1. 64% 2. 358,1 3. 137
395	148		1. 23% 2. 372,1 3. 126
396	149		1. 94% 2. 386,1 3. 108
397	150		1. 86% 2. 386,1 3. 134

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
398	146		1. 87% 2. 420,1 3. 136
399	151		1. 84% 2. 434,1 3. 129
400	152		1. 90% 2. 372,1 3. 154
401	153		1. 86% 2. 386,1 3. 156
402	154		1. 90% 2. 400,1 3. 153
403	155		1. 91 2. 400,1 3. 153
404	156		1. 83% 2. 448,1 3. 138
404.1	156.2 		1. 30% 2. 426,1 3. 132

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
404.2	 156.1		1. 74% 2. 412,1 3. 127
404.3	 156.11 isómero A	 isómero A	1. 73,4% 2. 372,1 3. 128
404.4	 156.11 isómero B	 isómero B	1. 72% 2. 372,1 3. 128

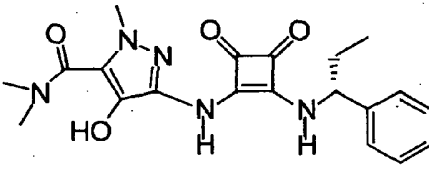
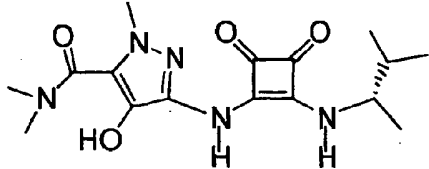
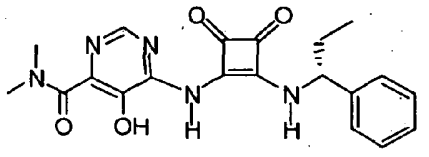
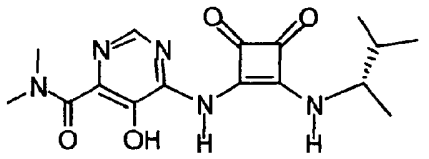
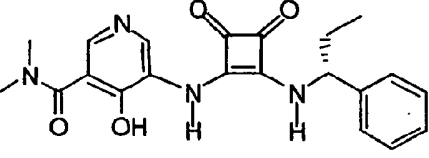
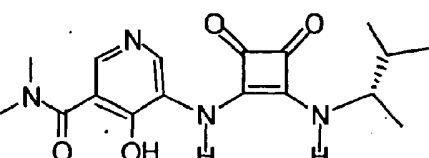
## EXEMPLO 405

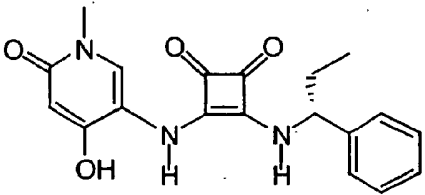
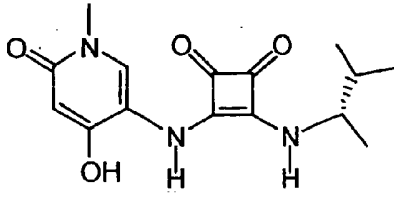
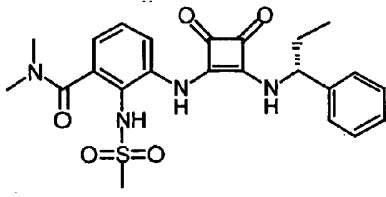
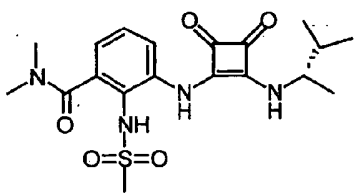
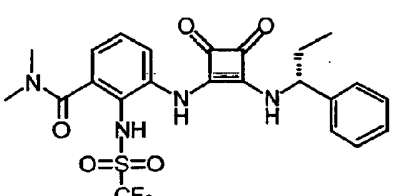
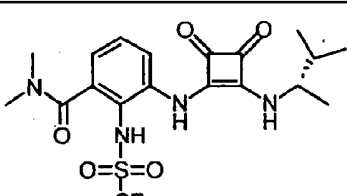
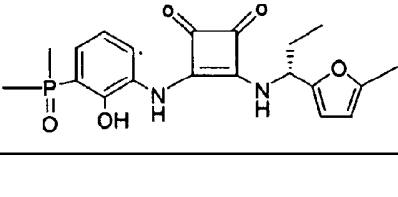


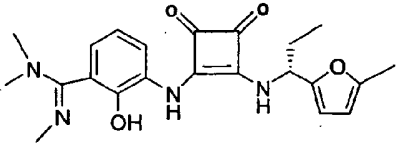
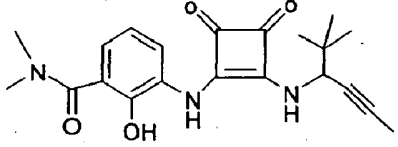
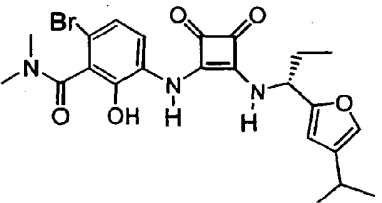
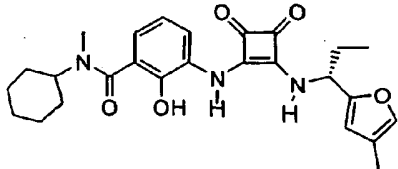
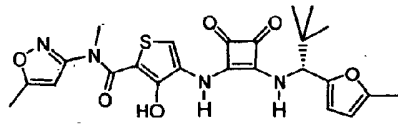
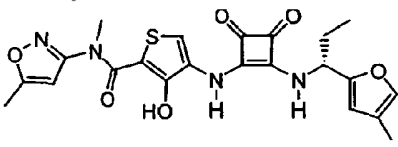
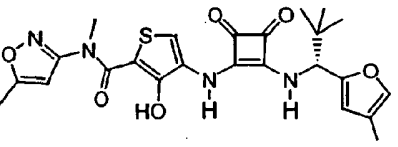
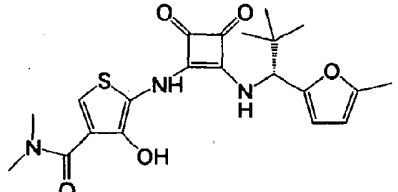
A uma solução da amina do Exemplo Preparativo 75.1 (11,3 g) em EtOH (100 mL) à temperatura ambiente adicionou-se o produto do Exemplo Preparativo 19 (16,4 g) numa porção. Agitou-se a mistura resultante ao refluxo de um dia para o outro e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Redissolveu-se o resíduo em bruto em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) e lavou-se com KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a 10% (120 mL). Filtrou-se o precipitado sólido gerado, lavou-se com água e secou-se sob vácuo. Recristalizou-se o resíduo a partir de metanol-diclorometano para dar um sólido de cor creme (16 g, 75% de rendimento). (p.f. 105-108°C, MH<sup>+</sup> 398,1).

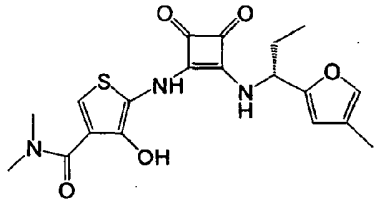
EXEMPLOS 1101-1112.10

Se se seguir o procedimento descrito no Exemplo 210 mas utilizando o etoxiesquarato do Exemplo Preparativo indicado e as aminas do Exemplo Preparativo indicado na Tabela abaixo, podem-se obter os produtos de ciclobutenodiona seguintes.

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de Esquarato	Produto
1101	15	87	
1102	15	88	
1103	16	87	
1104	16	88	
1105	17	87	
1106	17	88	

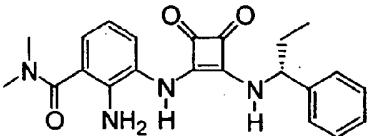
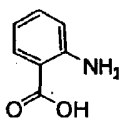
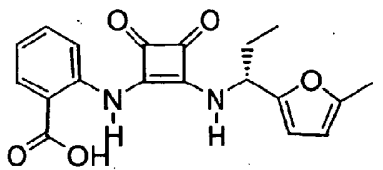
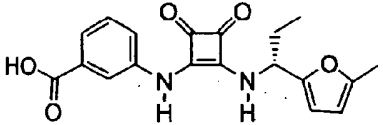
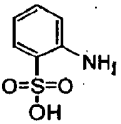
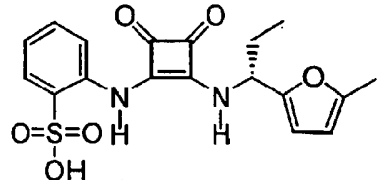
Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de Esquarato	Produto
1107	18	87	
1108	18	88	
1109	157	87	
1110	157	88	
1111	158	87	
1112	158	88	
1112.1	500.3 ou 500.4	88.1	

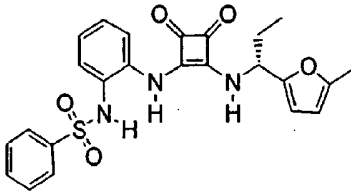
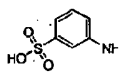
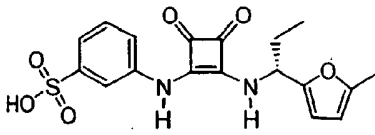
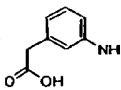
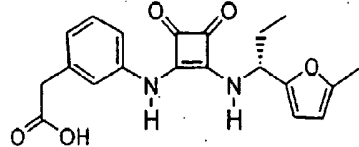
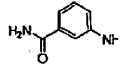
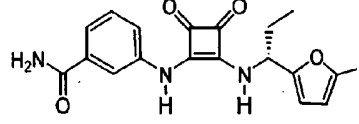
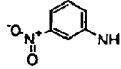
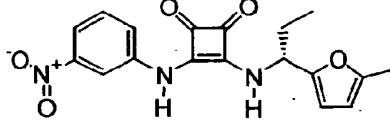
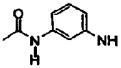
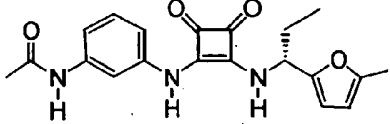
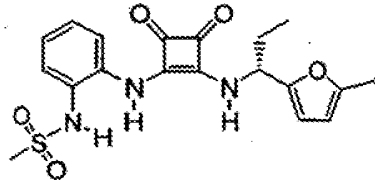
Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de Esquarato	Produto
1112.2	500.1 ou 500.2	88.1	
1112.3	500.5	19	
1112.4	75.9	23.11	
1112.5	10.19	88.4	
1112.6	75.44	23.14	
1112.7	75.49	23.14	
1112.8	75.50	23.14	
1112.9	75.44	500.6	

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de Esquarato	Produto
1112.10	75.49	500.6	

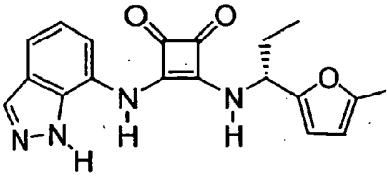
#### EXEMPLOS 1120.1-1120.12

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 210 mas utilizando a amina do Exemplo Preparativo indicado e o intermediário de etoxiesquarato do Exemplo Preparativo indicado, obtiveram-se os produtos de ciclobutenodiona seguintes.

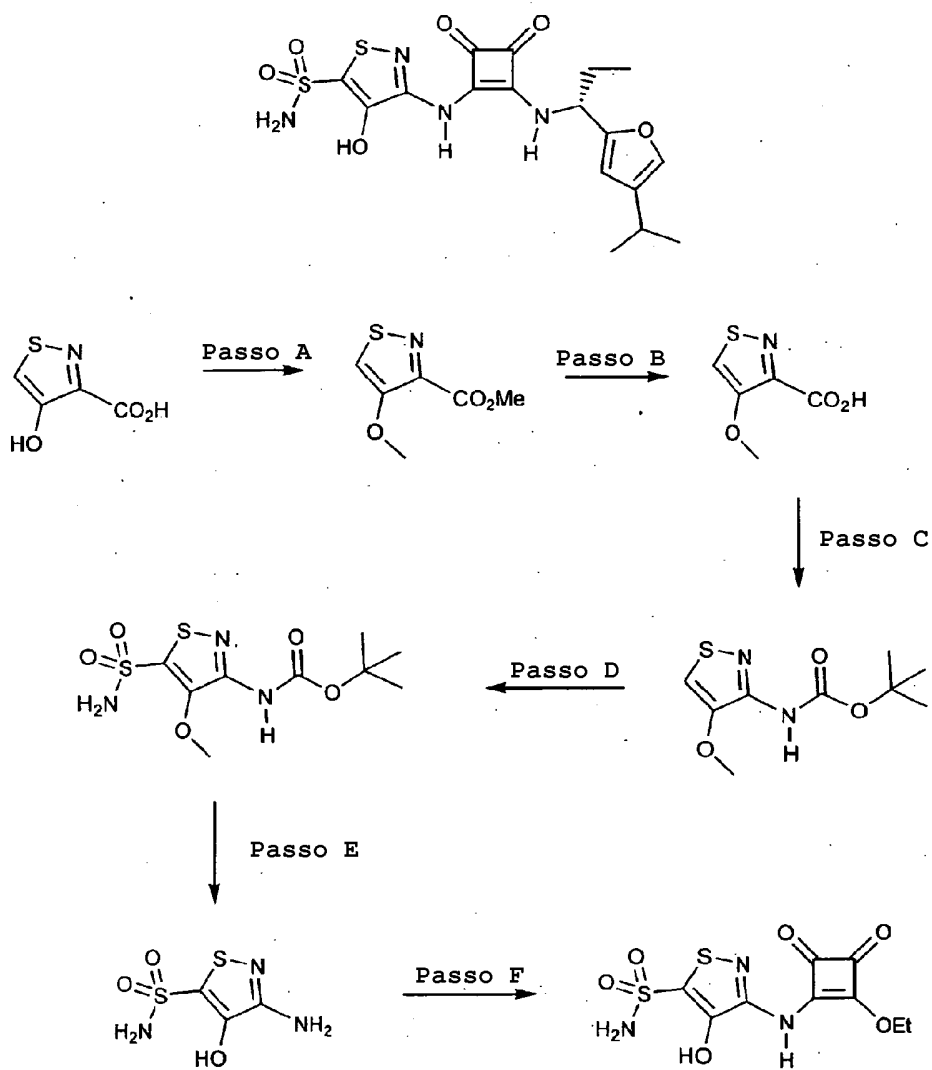
Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de Esquarato	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
1120.1	156.16	87		1. 9% 2. 393,1 3. 154-158
1120.2		88.1		1. 55% 2. 355,1 3. 199-201
1120.3	156.12	88.1		1. 37% 2. 355,1 3. 210-213
1120.4		88.1		1. 30% 2. 391,1 3. 70-73

Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de Esquarato	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
1120.5	156.14	88.1		1. 73% 2. 466 3. 105-108
1120.6		88.1		1. 21% 2. 391 3. 79-82
1120.7		88.1		1. 15% 2. 369 3. 167-170
1120.8		88.1		1. 47% 2. 354 3. 121-124
1120.9		88.1		1. 15% 2. 356 3. 200-202
1120.10		88.1		1. 25% 2. 468 3. 154-156
1120.11	156.13	88.1		1. 57% 2. 404 3. 92-94



Ex.	Ex. Prep. de Amina	Ex. Prep. de Esquarato	Produto	1. Rendimento (%) 2. MH <sup>+</sup> 3. p.f. (°C)
1120.12	156.15	88.1		1. 61% 2. 351 3. 155-157

## EXEMPLO 1125



Passo A

Se se utilizar um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 13.3, Passo B, excepto utilizando o hidroxiácido de Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(9), 1996, 1043, pode-se obter o composto de metoxi desejado.

Passo B

Se se utilizar um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 13.19, Passo B, excepto utilizando o produto do Passo A anterior, pode-se obter o composto desejado.

Passo C

Se se utilizar um procedimento similar ao utilizado em Synth. Commun. 1980, 10, pp. 107, excepto utilizando o produto do Passo B anterior e t-butanol, pode-se obter o composto desejado.

Passo D

Se se utilizar um procedimento similar ao utilizado em Synthesis, 1986, 1031, excepto utilizando o produto do Passo C anterior, pode-se obter o composto de sulfonamida desejado.

Passo E

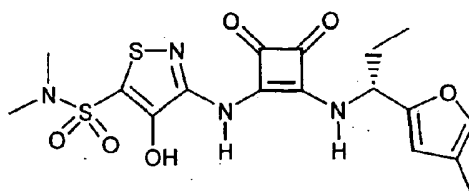
Se se utilizar um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 13.19, Passo E, excepto utilizando o produto do Passo D anterior, pode-se obter o composto desejado.

Passo F

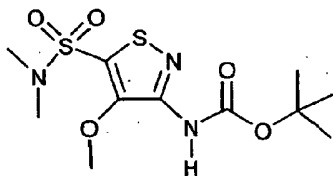
Se se utilizar um procedimento similar ao utilizado no Exemplo Preparativo 19, excepto utilizando o produto do Passo E anterior e adicionando carbonato de potássio como base, pode-se obter o composto desejado.

Passo G

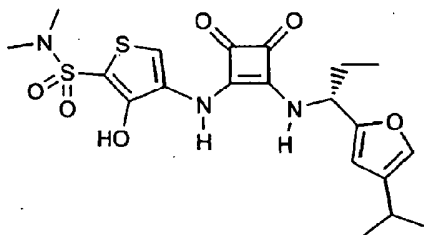
Se se seguir o procedimento descrito no Exemplo 210, excepto utilizando o produto do Passo F anterior e a amina do Exemplo Preparativo 75.9, pode-se então obter o composto do título.

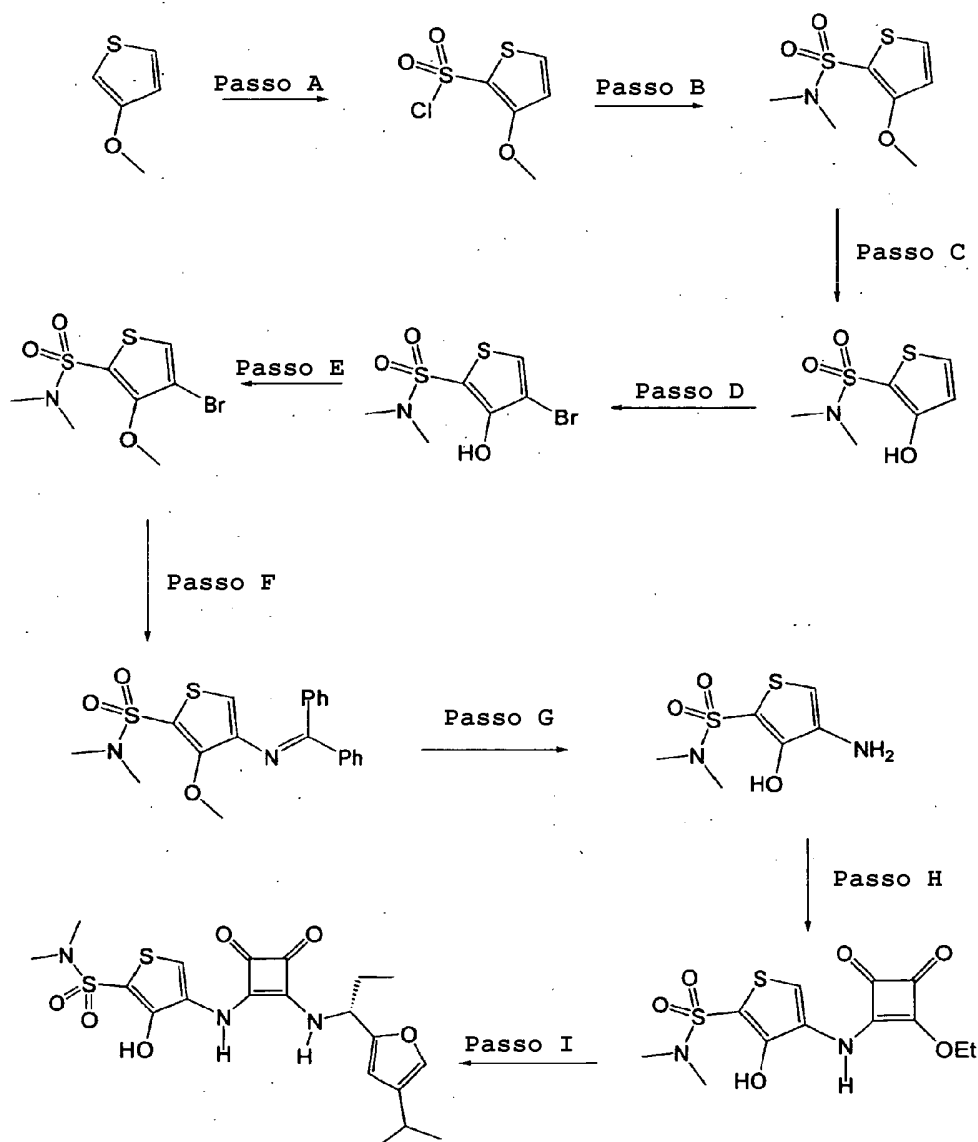
EXEMPLO 1130Passo A

Se se tratar o produto do Passo C do Exemplo 1125 com BuLi (2,2 eq.) em THF seguido por extinção da mistura reaccional com cloreto de N,N-dimetilsulfamoilo (1,1 eq.) pode-se então obter

Passo B

Se se utilizar o produto do Passo A anterior e se seguirem os Passos E, F e G do Exemplo 1125, excepto utilizando a amina do Exemplo Preparativo 75.49 no Passo G, então pode-se obter o composto do título.

EXEMPLO 1131



#### Passo A

A uma solução de 3-metoxitiofeno (3 g) em diclorometano, (175 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se gota a gota ácido clorossulfônico (8,5 mL). Agitou-se a mistura durante 15 min a  $-78^{\circ}\text{C}$  e 1,5 h à temperatura ambiente. Depois, verteu-se a mistura cuidadosamente em gelo esmagado e extraiu-se com diclorometano. Lavaram-se os extractos com salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se através de um leito de sílica gel de 1 polegada. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar o composto desejado (4,2 g).

#### Passo B

Dissolveu-se o produto do Passo A anterior (4,5 g) em diclorometano (140 mL) e adicionou-se trietilamina (8,8 mL)

seguido por dietilamina em THF (2 M, 21 mL). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Lavou-se a mistura com salmoura e bicarbonato saturado (aq) e outra vez salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se através de um leito de sílica gel de 1 polegada. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar o composto desejado (4,4 g).

#### Passo C

Dissolveu-se o produto do Passo B anterior (4,3 g) em diclorometano (125 mL) e arrefeceu-se num banho a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se uma solução de tribrometo de boro (1,0 M em diclorometano, 24,3 mL). Agitou-se a mistura durante 4 h enquanto se aumentava a temperatura lentamente de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $10^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$ , separaram-se as duas fases e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. Lavaram-se a fase orgânica e os extractos combinados com salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar 3,96 g do composto de hidroxí desejado.

#### Passo D

Dissolveu-se o produto do Passo C anterior (3,96 g) em 125 mL de diclorometano e adicionou-se com carbonato de potássio (6,6 g) seguido por bromo (2 mL). Agitou-se a mistura durante 5 h à temperatura ambiente, e extinguiu-se com 100 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . Ajustou-se a mistura aquosa a  $\text{pH} \sim 5$  utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5 N, e extraiu-se com diclorometano. Lavaram-se os extractos com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e filtrou-se através de um leito de celite. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* para proporcionar 4,2 g do composto de bromo desejado.

#### Passo E

Dissolveu-se o produto do Passo D (4,2 g) em 100 mL de acetona e adicionou-se carbonato de potássio (10 g) seguido por iodometano (9 mL). Aqueceu-se a mistura ao refluxo e continuou-se durante 3,5 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, filtrou-se a mistura através de um leito de celite. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* até se obter um resíduo castanho-escuro, que foi purificado por cromatografia em coluna "flash" por eluição com

diclorometano-hexanos (1:1, v/v) para dar 2,7 g do produto desejado.

#### Passo F

Converteu-se o produto do Passo E (2,7 g) no composto de imina desejado (3 g), seguindo um procedimento similar ao do Exemplo Preparativo 13.19 Passo D.

#### Passos G

Dissolveu-se o produto de imina do passo F (3 g) em 80 mL de diclorometano e arrefeceu-se num banho a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se gota a gota uma solução de tribrometo de boro (1,0 M em diclorometano, 9,2 mL). Agitou-se a mistura durante 4,25 h de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) e separaram-se as fases. Extraíu-se a fase aquosa com diclorometano. Combinaram-se a fase orgânica e os extractos, lavou-se com salmoura e concentrou-se até se obter um resíduo oleoso. Dissolveu-se o resíduo em 80 mL de metanol, agitou-se com acetato de sódio (1,5 g) e cloridrato de hidroxiamina (0,95 g) à temperatura ambiente durante 2 h. Verteu-se a mistura numa mistura aquosa de hidróxido de sódio (1,0 M aq, 50 mL) e éter (100 mL). Separaram-se as duas fases. Lavou-se a fase aquosa com éter três vezes. Extraíram-se de novo as lavagens de éter combinadas com  $\text{H}_2\text{O}$  uma vez. Combinaram-se as fases aquosas, lavaram-se uma vez com diclorometano, ajustou-se a  $\text{pH} = 6$  utilizando soluções aquosas de ácido clorídrico 3,0 M e 0,5 M, e extraíu-se com diclorometano. Combinaram-se os extractos orgânicos, lavou-se com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se *in vacuo* para dar 1,2 g do composto de amina desejado.

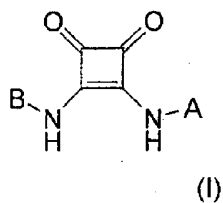
#### Passo H

Agitou-se o produto do Passo F (122 mg) com dietoxiesquarato (0,25 mL) e carbonato de potássio (75 mg) em 5 mL de etanol à temperatura ambiente durante 5 h. Diluiu-se a mistura com diclorometano, filtrou-se através de um leito de celite e concentrou-se até se obter um resíduo oleoso, que foi separado por TLC preparativa ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH = 15:1, v/v) para dar 91 mg do produto desejado.

Passo I

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 210, e utilizando a amina do Exemplo Preparativo 75.9, converteu-se o produto (43 mg) do passo H no composto desejado (20 mg).

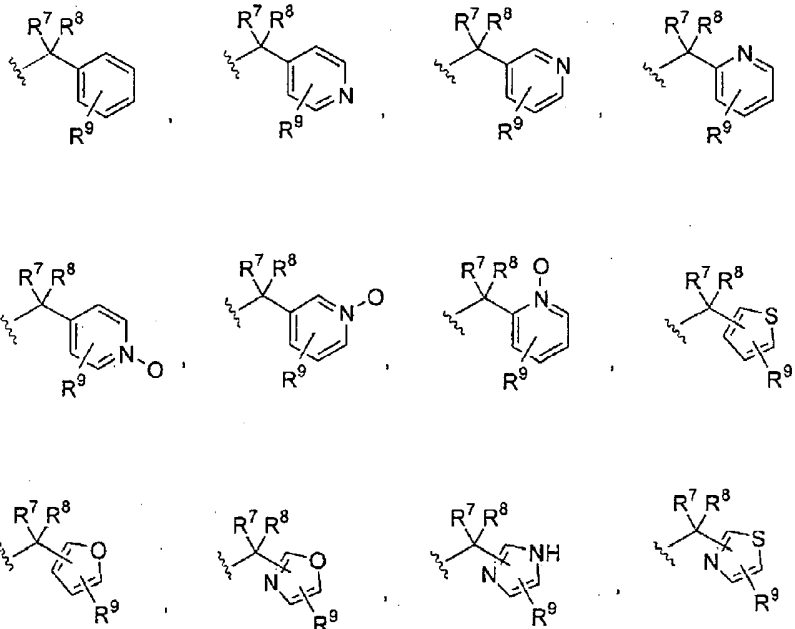
São também revelados compostos da fórmula (I):

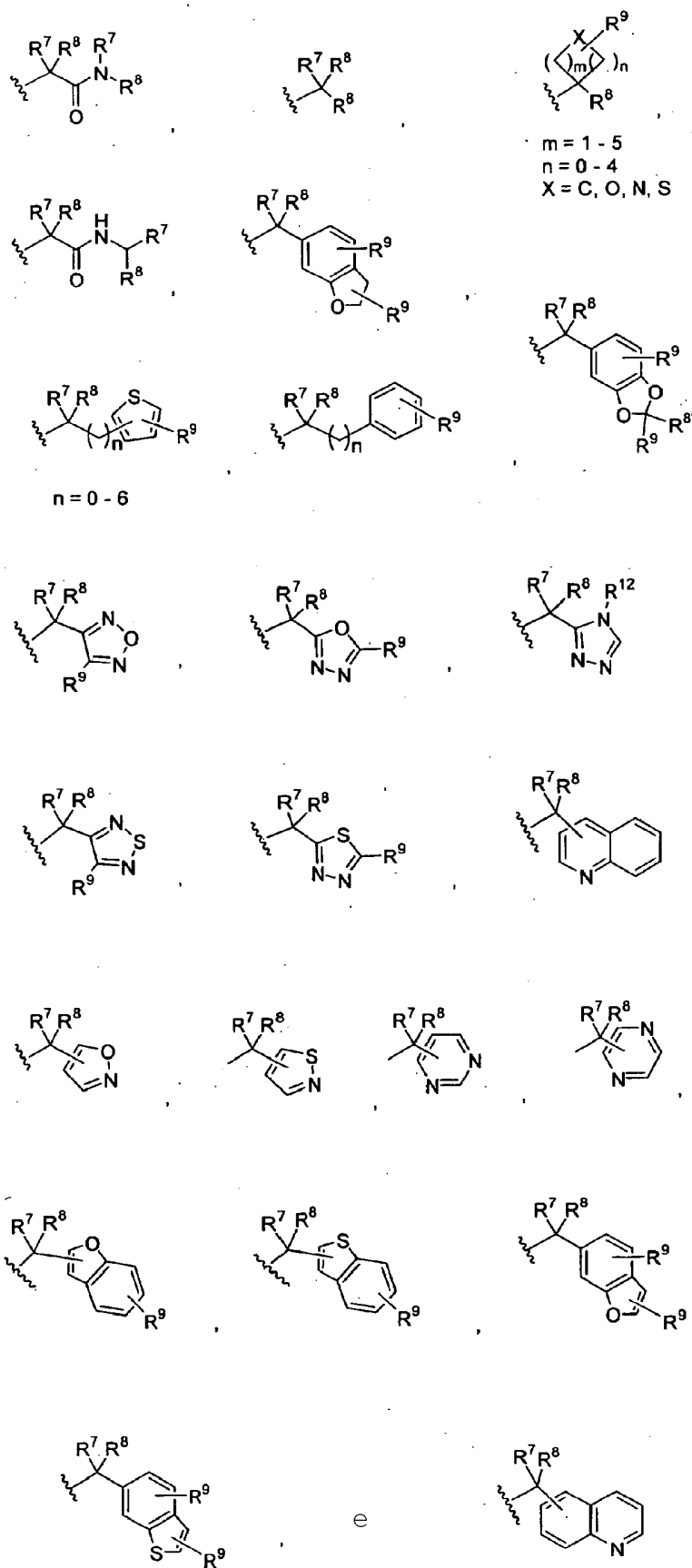


ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do composto ou do referido pró-fármaco;

onde

A é seleccionado entre:





onde,

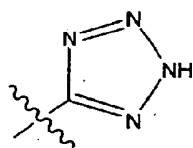


$R^7$  e  $R^8$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H; opcionalmente substituído ou não substituído alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  $-CO_2R^{13}$ ,  $-CONR^{13}R^{14}$ , fluoroalquilo, alcinilo, alcenilo, alcinilalquilo, alcenilalquilo e cicloalcenilo, onde os referidos substituintes nos referidos grupos substituídos são seleccionados entre o grupo consistindo de:

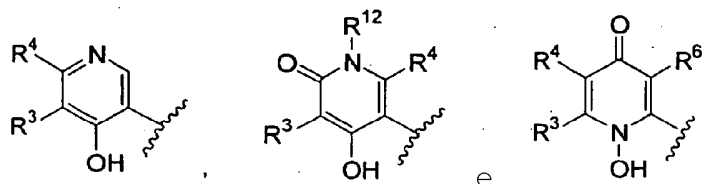
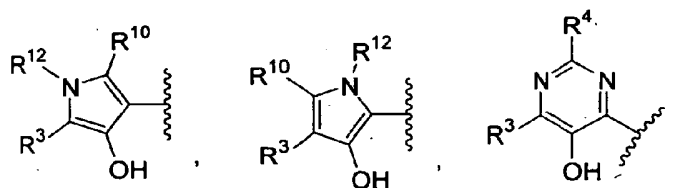
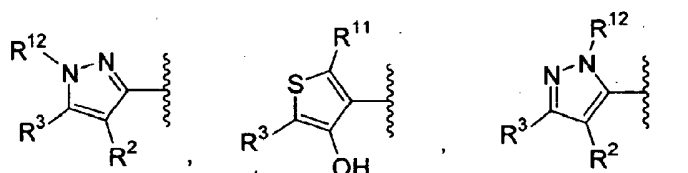
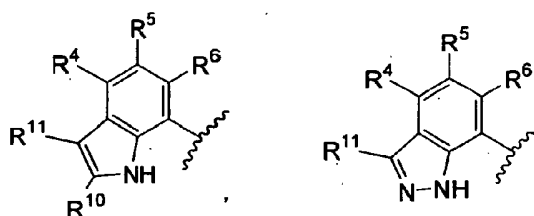
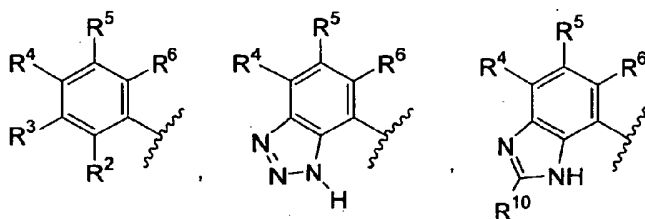
- a) ciano;
- b)  $-CO_2R^7$ ;
- c)  $-CONR^7R^8$ ;
- d)  $-SO_2NR^7R^8$ ;
- e)  $-SO_2R^7$ ;
- f)  $-NO_2$ ;
- g)  $-CF_3$ ;
- h)  $-OR^7$ ;
- i)  $-NR^7R^8$ ;
- j)  $-O(C=O)R^7$ ;
- k)  $-O(C=O)NR^7R^8$ , e
- l) halogéneo;

$R^9$  é seleccionado entre um ou mais dos grupos consistindo de:

- a)  $R^7$ ;
- b)  $R^8$ ;
- c) halogéneo;
- d)  $-CF_3$ ;
- e)  $-COR^7$ ;
- f)  $-OR^7$ ;
- g)  $-NR^7R^8$ ;
- h)  $-NO_2$ ;
- i)  $-CN$ ;
- j)  $-SO_2R^7$ ;
- k)  $-SO_2NR^7R^8$ ;
- l)  $-NR^7COR^8$ ;
- m)  $-CONR^7R^8$ ;
- n)  $-NR^7CO_2R^8$ ;
- o)  $-CO_2R^7$ , e
- p)



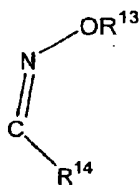
B é um grupo arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído seleccionado entre:



onde,

$R^2$  é hidrogénio,  $-OH$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHC(O)R^{13}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NHR^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}OH$ ,  $-OC(O)R^{13}$  ou um grupo funcional cíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído, com a condição de se  $R^2$  for  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ , pelo menos um de  $R^{13}$  e  $R^{14}$  tem de ser hidrogénio;

$R^3$  e  $R^4$  são independentemente hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxi,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_{(t)}R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ ,



ciano, arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído, onde os substituintes nos grupos opcionalmente substituídos podem ser seleccionados entre um ou mais grupos  $R^9$ ;

$R^5$  e  $R^6$  representam independentemente hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxi,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ , ciano, ou um grupo arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído,

onde os substituintes nos grupos opcionalmente substituídos podem ser seleccionados entre um ou mais grupos  $R^9$ ;

$R^{10}$  e  $R^{11}$  representam independentemente hidrogénio, halogéneo,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SH$ ,  $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2R^{13}$ ,  $-NHC(O)R^{13}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{13}$  ou ciano;

$R^{12}$  é hidrogénio,  $-OC(O)R^{13}$  ou um grupo opcionalmente substituído arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilo, cicloalquilalquilo ou heteroarilalquilo;

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H; opcionalmente substituído ou não substituído alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo e fluoroalquilo, ou  $R^{13}$  e  $R^{14}$  quando considerados em conjunto formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente

substituído contendo um a dois heteroátomos seleccionados entre O, S e N, e onde os substituintes nos grupos opcionalmente substituídos podem ser seleccionados entre um ou mais grupos  $R^9$ ; e t é 1 ou 2.

As definições abaixo referem-se à fórmula I que precede directamente estas definições.

Estas definições aplicam-se independentemente de um termo ser utilizado por ele próprio ou em combinação com outros termos. Assim, a definição de "alquilo" aplica-se a "alquilo" bem como às porções "alquilo" de "alcoxi", etc.

Quando qualquer variável (e.g., arilo,  $R^2$ ) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte, a sua definição em cada ocorrência é independente da sua definição em qualquer outra ocorrência. Também, combinações de substituintes e/ou variáveis são admissíveis apenas se essas combinações resultarem em compostos estáveis.

Alquilo representa uma cadeia de hidrocarboneto saturado linear ou ramificada possuindo o número designado de átomos de carbono. Quando o número de átomos de carbono não é especificado, pretendem-se 1 a 20 carbonos.

O termo halogéneo ou Halo pretende incluir flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo fluoroalquilo representa uma cadeia de hidrocarboneto saturado linear ou ramificada possuindo o número designado de átomos de carbono, substituído com um ou mais átomos de flúor. Quando o número de átomos de carbono não é especificado, pretendem-se 1 a 20 carbonos.

Arilo refere-se a um sistema de anel mono ou bicíclico possuindo um ou dois anéis aromáticos incluindo, mas não limitados a, fenilo, naftilo, indenilo, tetra-hidronaftilo, indanilo, antracenilo, fluorenilo e outros. O grupo arilo pode estar não substituído ou substituído com um, dois ou três substituintes seleccionados independentemente entre alquilo inferior, halo, ciano, nitro, haloalquilo, hidroxí, alcoxi, carboxi, carboxialquilo, carboxamida, mercapto,

sulfidrilo, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfonilo, sulfonamido, arilo e heteroarilo.

O termo heterociclo ou anel heterocíclico é definido por todos os anéis heterocíclicos, não aromáticos de 3-7 átomos contendo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O e S, tais como oxirano, oxietano, tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetra-hidropiridina, tetra-hidropirimidina, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano, morfolina, hidantoína, valerolactama, pirrolidinona, e outros.

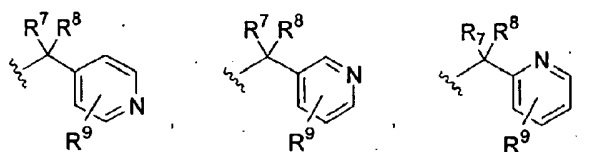
O termo grupo funcional heterocíclico ácido pretende incluir grupos tais como, pirrole, imidazole, triazole, tetrazole, e outros.

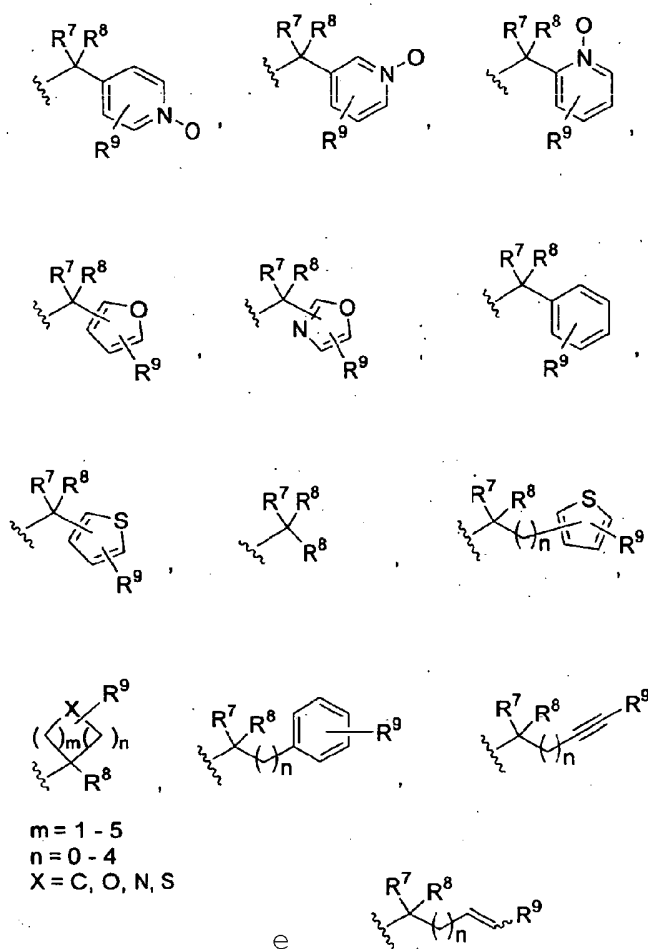
Heteroarilo refere-se a anéis aromáticos individuais ou fundidos com benzo de 5 ou 10 membros consistindo de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de -O-, -S e -N=, desde que os anéis não possuam átomos de oxigénio e/ou enxofre adjacentes. O grupo heteroarilo pode estar não substituído ou substituído com um, dois ou três substituintes seleccionados independentemente entre alquilo inferior, halo, ciano, nitro, haloalquilo, hidroxí, alcoxi, carboxi, carboxialquilo, carboxamida, sulfidrilo, amino, alquilamino e dialquilamino.

Podem-se formar N-óxidos sobre um azoto terciário presente num substituinte R, ou sobre =N- num substituinte de anel heteroarilo e estão incluídos nos compostos de fórmula I.

Os grupos preferidos descritos abaixo referem-se à fórmula I que precede directamente estes grupos preferidos.

Num grupo preferido de compostos de fórmula I, A é seleccionado entre o grupo consistindo de:



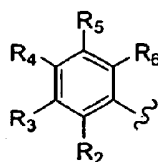


onde,

$R^7$  e  $R^8$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre alquilo e cicloalquilo tais como, por exemplo, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo e ciclo-hexilo com metilo, etilo, t-butilo e isopropilo sendo muito preferidos e,

$R^9$  é seleccionado entre uma ou mais porções seleccionadas entre o grupo halogéneo (e.g. bromo, flúor ou cloro),  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , ciano,  $-OCH_3$  e  $-NO_2$ , e  $n = 0-6$ .

Preferivelmente, B é



onde

$R^2$  é seleccionado entre o grupo consistindo de  $-OH$ ,  $-NHC(O)R^{13}$  e  $-NHSO_2R^{13}$ ;

$R^3$  é seleccionado entre o grupo consistindo de  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NO_2$ , ciano,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2R^{13}$  e  $-C(O)OR^{13}$ ;

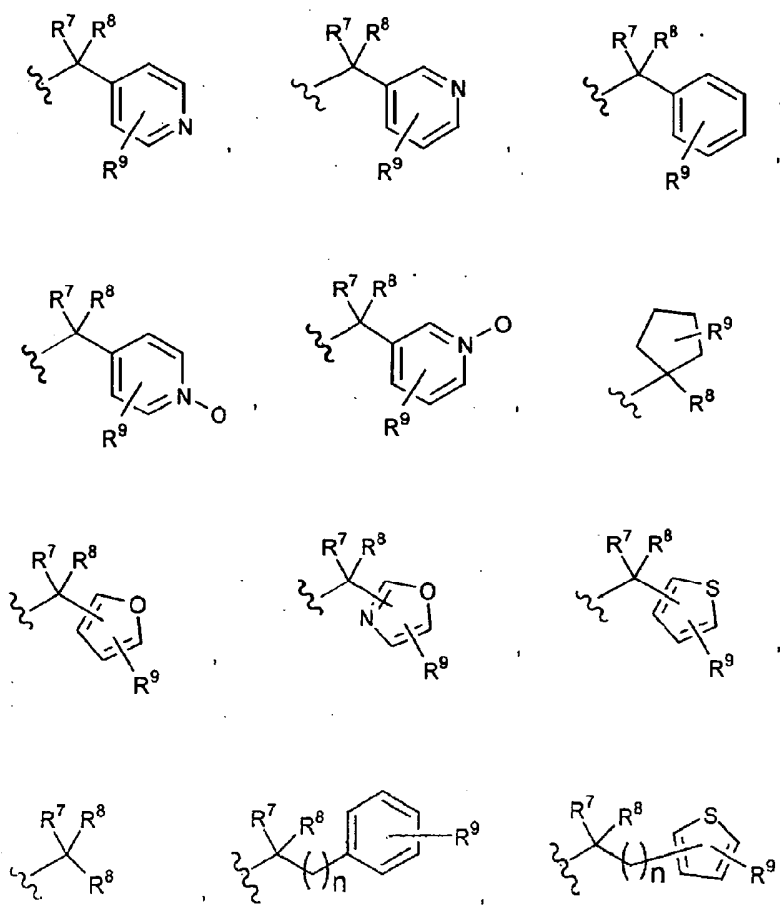
$R^4$  é seleccionado entre o grupo consistindo de  $H$ ,  $-NO_2$ , ciano e  $-CF_3$ ;

$R^5$  é seleccionado entre o grupo consistindo de  $H$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ , halogéneo e ciano; e

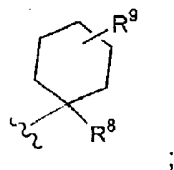
$R^6$  é seleccionado entre o grupo consistindo de  $H$ , alquilo e  $CF_3$ .

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são seleccionados independentemente entre metilo, etilo e isopropilo ou quando considerados em conjunto  $R^{13}$  e  $R^{14}$  formam um anel heterocíclico de 3 a 7 membros contendo um a dois heteroátomos seleccionados entre  $O$ ,  $S$  e  $N$ , opcionalmente substituído com um ou mais grupos  $R^9$ .

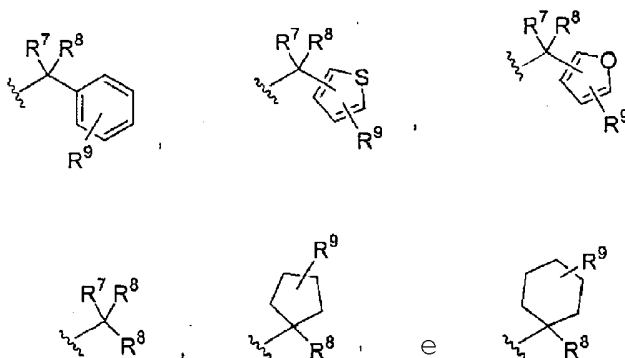
Mais preferivelmente,  $A$  é seleccionado entre:



e



Muito preferivelmente, A é seleccionado entre:



Muito preferivelmente, para compostos do presente invento,

$R^2$  é -OH;

$R^3$  é -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

$R^4$  é H;

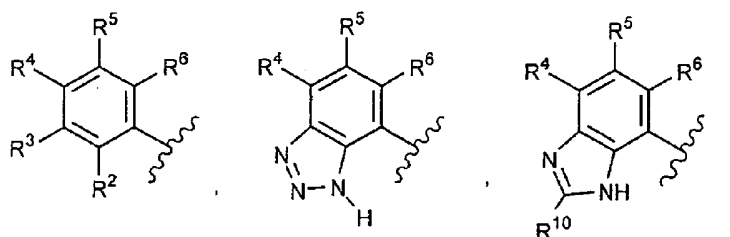
$R^5$  é H ou ciano;

$R^6$  é H ou alquilo;

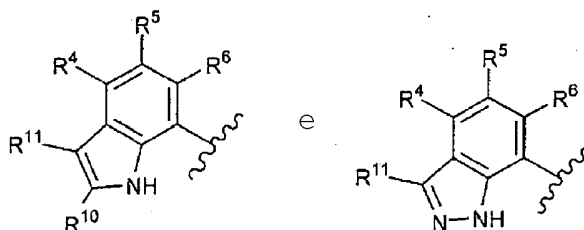
$R^7$  e  $R^8$  são seleccionados independentemente entre H, metilo, etilo, isopropilo e t-butilo;

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são seleccionados independentemente entre metilo e etilo.

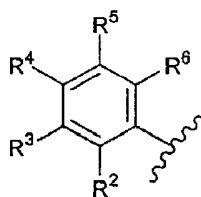
Numa concretização dos métodos de tratamento utilizando compostos de fórmula IA, ou na utilização para fabrico de um medicamento utilizando compostos de fórmula IA, B é seleccionado entre o grupo consistindo de:



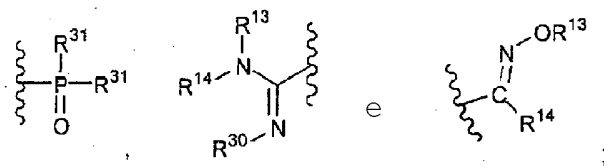




desde que para o grupo B



$R^3$  não seja seleccionado entre o grupo consistindo de:  
 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,

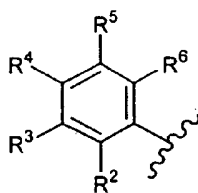


e todos os outros substituintes são como definidos para a fórmula IA.

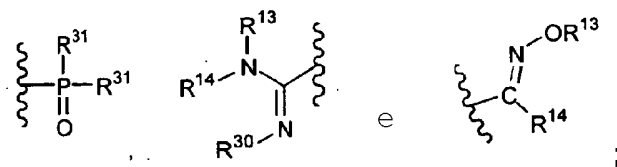
Concretizações representativas adicionais estão descritas abaixo. As concretizações foram numeradas para efeitos de referência às mesmas e não ilustram o presente invento.

A concretização N.º 47 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é seleccionado entre o grupo consistindo de:

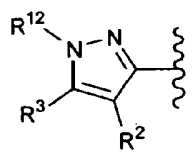
(1)



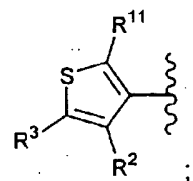
desde que  $R^3$  para este grupo seja seleccionado entre o grupo consistindo de:  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,



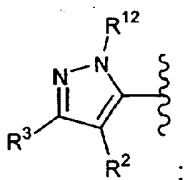
(2)



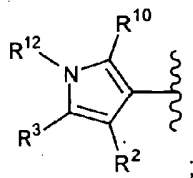
(3)



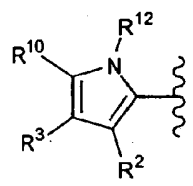
(4)



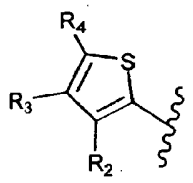
(5)



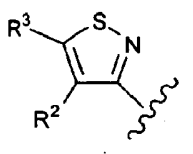
(6)



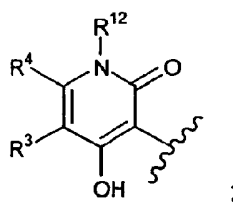
(7)



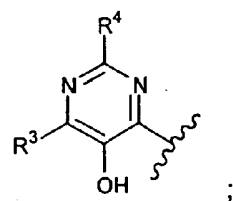
(8)



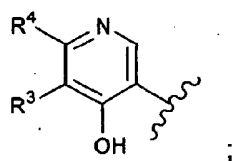
(9)



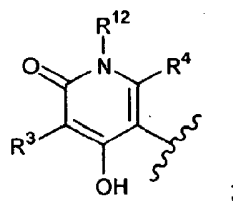
(10)



(12)

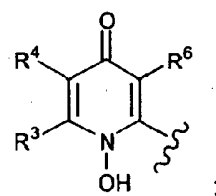


(13)



e

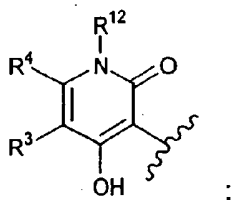
(14)



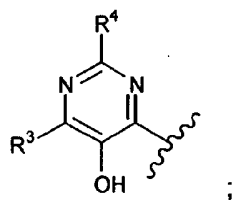
onde todos os outros substituintes são como definidos para a fórmula IA.

A concretização N.º 48 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é seleccionado entre o grupo consistindo de:

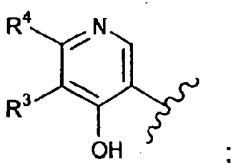
(1)



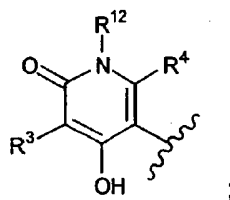
(2)



(3)

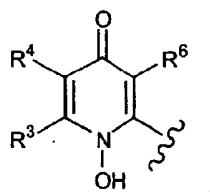


(4)



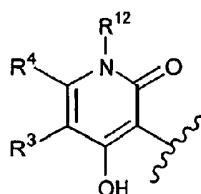
e

(5)



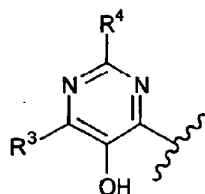
onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula IA.

A concretização N.º 49 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é seleccionado entre o grupo consistindo de:



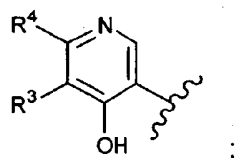
onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula IA.

A concretização N.º 50 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é seleccionado entre o grupo consistindo de:



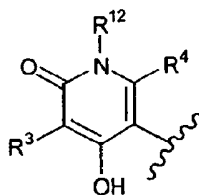
onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula IA.

A concretização N.º 51 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é seleccionado entre o grupo consistindo de:



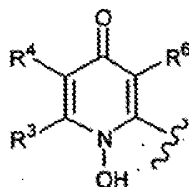
onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula IA.

A concretização N.º 52 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é seleccionado entre o grupo consistindo de:



onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula IA.

A concretização N.º 53 é dirigida a compostos de fórmula IA onde B é seleccionado entre o grupo consistindo de:



onde todos os substituintes são como definidos para a fórmula IA.

A concretização N.º 54 é dirigida a qualquer uma das concretizações N.ºs 48 a 53 onde o composto de fórmula IA é um sal farmaceuticamente aceitável.

A concretização N.º 55 é dirigida a qualquer uma das concretizações N.ºs 48 a 53 onde o composto de fórmula IA é um sal de sódio.

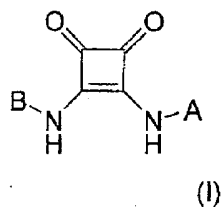
A concretização N.º 56 é dirigida a qualquer uma das concretizações N.ºs 48 a 53 onde o composto de fórmula IA é um sal de cálcio.

A concretização N.º 57 é dirigida a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um (e.g., 1 a 3, usualmente 1) composto de fórmula IA como descrito em qualquer uma das concretizações N.ºs 48 a 53 em combinação com um transportador farmaceuticamente aceitável.

A concretização N.º 58 é dirigida a um método de tratamento de qualquer uma das doenças acima descritas compreendendo a administração a um paciente necessitado de um tal tratamento de uma quantidade eficaz (e.g., uma quantidade terapeuticamente eficaz) de um composto de fórmula IA como descrito em qualquer uma das concretizações N.ºs 48 a 53. As doenças referidas nesta concretização são aquelas descritas nos métodos de tratamento utilizando compostos de fórmula I.

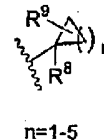
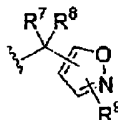
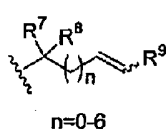
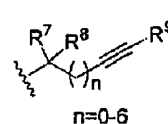
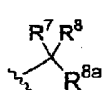
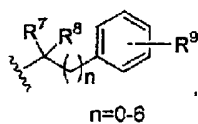
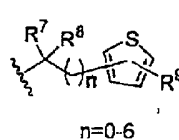
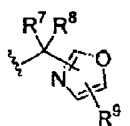
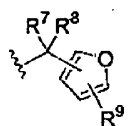
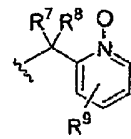
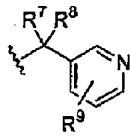
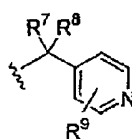
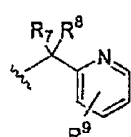
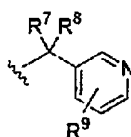
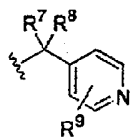
A concretização N.º 59 é dirigida à utilização de um composto de fórmula IA como descrito em qualquer uma das concretizações N.ºs 48 a 53 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das doenças acima descritas. As doenças referidas nesta concretização são aquelas descritas nos métodos de tratamento utilizando compostos de fórmula I.

Lisboa, 2010-05-06

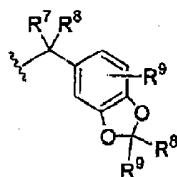
REIVINDICAÇÕES**1.** Composto da fórmula

ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, em que

A é seleccionado entre o grupo consistindo de:



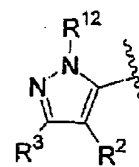
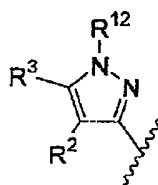
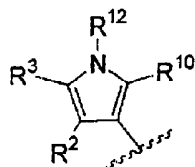
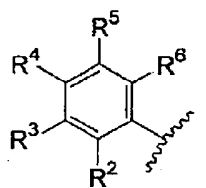




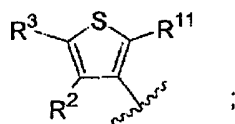
onde,

$R^7$  e  $R^8$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre H, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo, e  $R^9$  é o mesmo ou diferente e é 1-3 porções seleccionadas entre o grupo consistindo de H, halogéneo, alquilo, cicloalquilo,  $-CF_3$ , ciano,  $-OCH_3$  e  $-NO_2$ ;

B é seleccionado entre o grupo consistindo de



e



onde

$R^2$  é  $-OH$ ,  $-NHC(O)R^{13}$  ou  $-NHSO_2R^{13}$ ;  
 $R^3$  é  $-SO_2NR^{13}R^{14}$  ou  $-SO_2R^{13}$ ;  
 $R^4$  é H,  $-NO_2$ , ciano,  $-CH_3$ , halogéneo ou  $-CF_3$ ;  
 $R^5$  é H,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ , halogéneo ou ciano;  
 $R^6$  é H, alquilo ou  $-CF_3$ ;

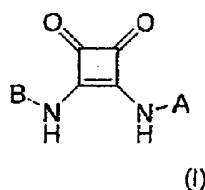
$R^{10}$  e  $R^{11}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo,  $-CF_3$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SH$ ,  $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2R^{13}$ ,  $-NHC(O)R^{13}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-COR^{13}$ ,  $-OR^{13}$  e ciano;

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre metilo, etilo e isopropilo; ou  $R^{13}$  e  $R^{14}$  quando considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados nos grupos  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_tNR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$  formam um anel heterocíclico saturado de 3 a 7 membros, não substituído ou substituído, contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado entre O, S ou  $NR^{18}$  onde  $R^{18}$  é seleccionado entre H, alquilo, arilo, heteroarilo,  $-C(O)R^{19}$ ,  $-SO_2R^{19}$  e  $-C(O)NR^{19}R^{20}$ , onde  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado independentemente entre alquilo, arilo e heteroarilo, onde os substituintes nos grupos  $R^{13}$  e  $R^{14}$  ciclizados substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1 a 3 de alquilo, arilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_tNR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$  e halogéneo, e onde  $R^{15}$  e  $R^{16}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo;

$R^{8a}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;  $R^{12}$  é hidrogénio,  $-OC(O)R^{13}$  ou um grupo arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, alquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído ou heteroarilalquilo não substituído ou substituído, onde os substituintes nos grupos  $R^{12}$  substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1-6 grupos  $R^9$ ; e  $t$  é 0, 1 ou 2.

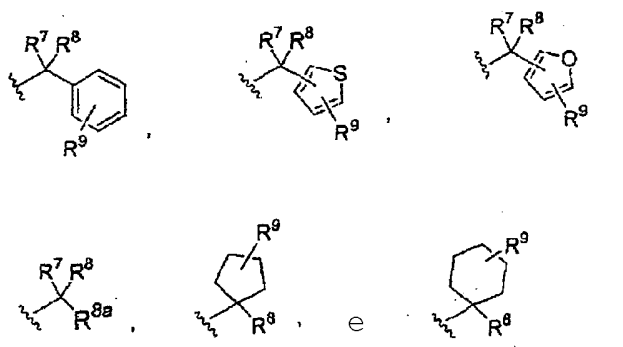
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde  $R^7$  e  $R^8$  são seleccionados independentemente entre  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ , metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo e ciclo-hexilo.

3. Composto da fórmula



ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, em que

A é seleccionado entre o grupo consistindo de



onde,

$R^7$  é H,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ , metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo ou t-butilo;

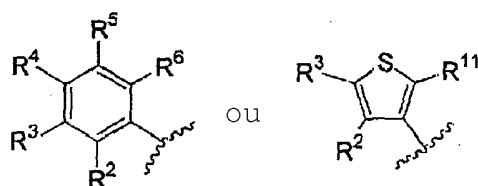
$R^8$  é H;

$R^9$  é H, F, Cl, Br, alquilo ou  $-\text{CF}_3$ ;

$R^{8a}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;

e

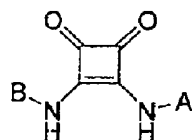
B é:



onde:

$R^2$  é OH,  $-NHC(O)R^{13}$  ou  $-NHSO_2R^{13}$ ;  
 $R^3$  é  $-SO_2NR^{13}R^{14}$  ou  $-SO_2R^{13}$ ;  
 $R^4$  é H,  $-NO_2$ , ciano,  $-CH_3$  ou  $-CF_3$ ;  
 $R^5$  é H,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ , halogéneo ou ciano; e  
 $R^6$  é H, alquilo ou  $-CF_3$ ;  
 $R^{11}$  é H, halogéneo ou alquilo;  
 $R^{13}$  e  $R^{14}$  são iguais ou diferentes e são independentemente metilo, etilo ou isopropilo; ou  $R^{13}$  e  $R^{14}$  quando considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados no grupo formam um anel heterocíclico saturado de 3 a 7 membros, não substituído ou substituído, contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado entre O, S ou  $NR^{18}$  onde  $R^{18}$  é seleccionado entre H, alquilo, arilo, heteroarilo,  $-C(O)R^{19}$ ,  $-SO_2R^{19}$  e  $-C(O)NR^{19}R^{20}$ , onde  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado independentemente entre alquilo, arilo e heteroarilo, onde os substituintes nos grupos  $R^{13}$  e  $R^{14}$  ciclizados substituídos são iguais ou diferentes e seleccionados independentemente entre 1 a 3 de alquilo, arilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$  e halogéneo, e onde  $R^{15}$  e  $R^{16}$  são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente entre o grupo consistindo de H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo; e  
 $t$  é 0, 1 ou 2.

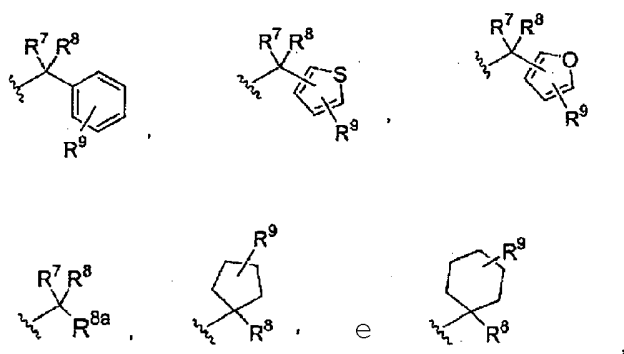
#### 4. Composto da fórmula



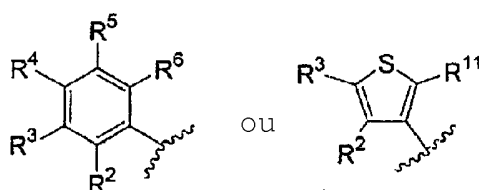
(I)

ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável onde

A é seleccionado entre o grupo consistindo de



e B é:

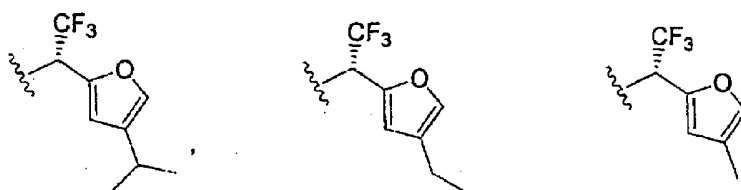


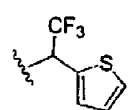
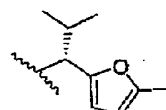
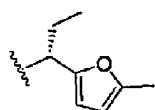
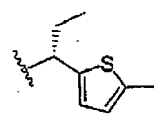
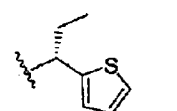
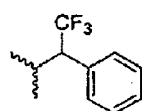
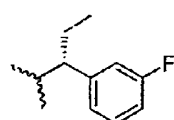
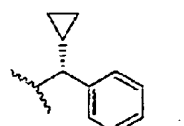
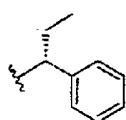
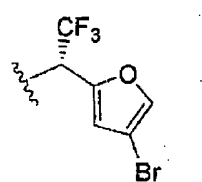
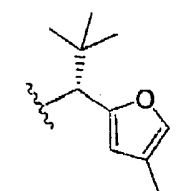
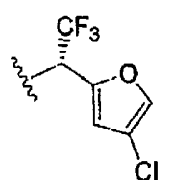
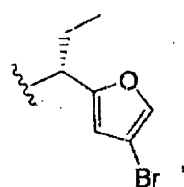
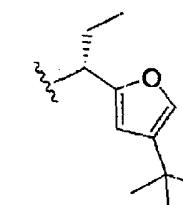
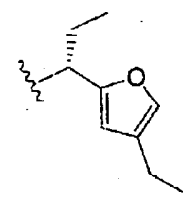
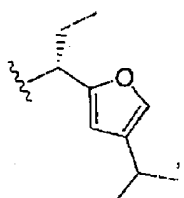
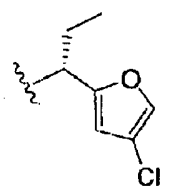
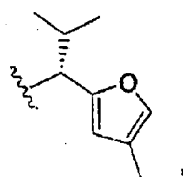
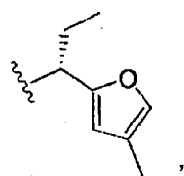
onde:

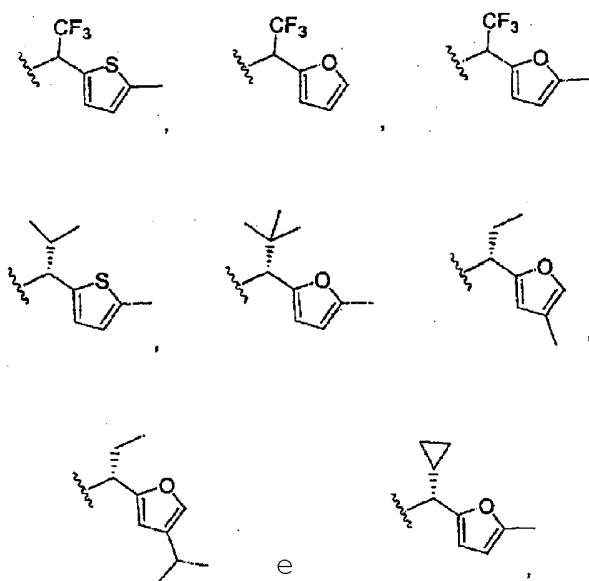
R<sup>2</sup> é OH, -NHC(O)R<sup>13</sup> ou -NHSO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;  
 R<sup>3</sup> é -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> ou -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;  
 R<sup>4</sup> é H, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> ou ciano,  
 R<sup>5</sup> é H, halogéneo, -NO<sub>2</sub>, ciano ou -CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>6</sup> é H, -CF<sub>3</sub> ou alquilo;  
 R<sup>7</sup> é H, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo ou t-butilo;  
 R<sup>8</sup> é H;  
 R<sup>9</sup> é H, F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo ou -CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>11</sup> é H, halogéneo ou alquilo;  
 R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são independentemente metilo ou etilo; e  
 R<sup>8a</sup> é seleccionado entre o grupo consistindo de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, onde

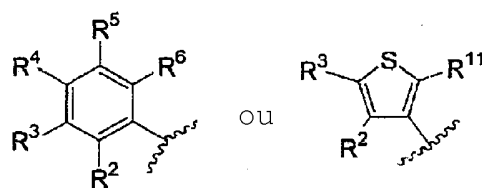
A é seleccionado entre o grupo consistindo de







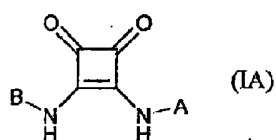
e B é



onde,

R<sup>2</sup> é -OH;  
 R<sup>3</sup> é -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;  
 R<sup>4</sup> é H, -CH<sub>3</sub> ou -CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>5</sup> é H ou ciano;  
 R<sup>6</sup> é H, -CH<sub>3</sub> ou -CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>11</sup> é H, e  
 R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são metilo.

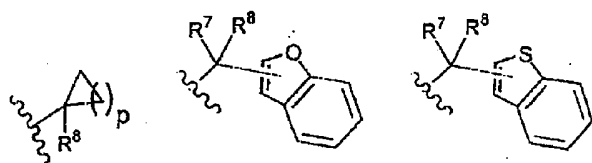
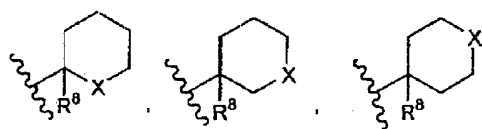
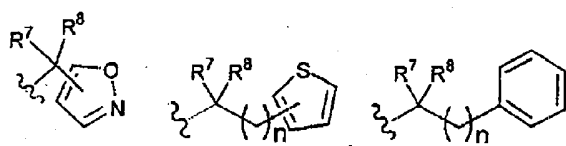
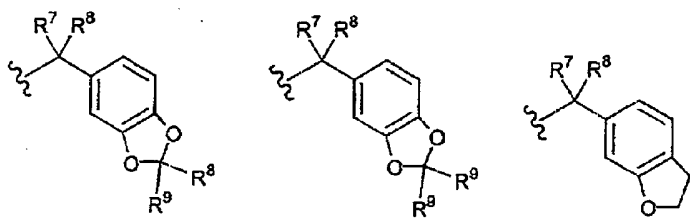
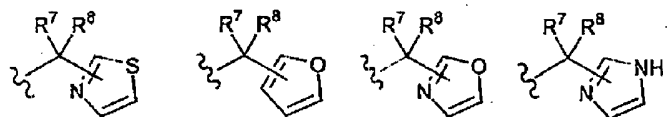
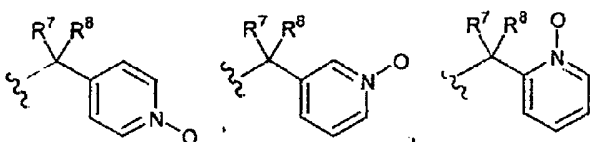
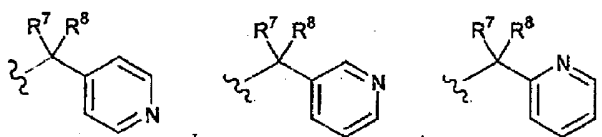
6. Composto da fórmula



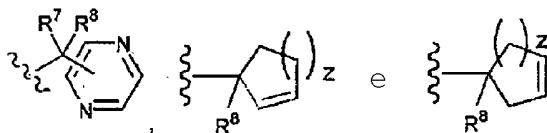
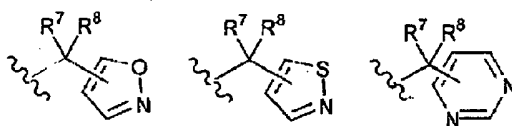
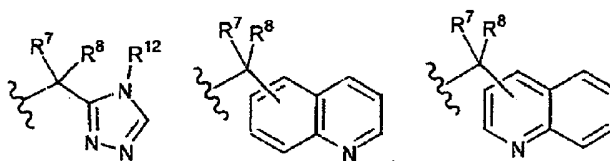
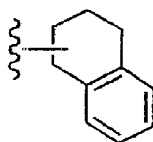
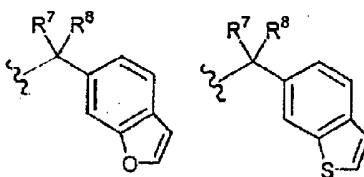
e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis, onde:

A é seleccionado entre o grupo consistindo de:

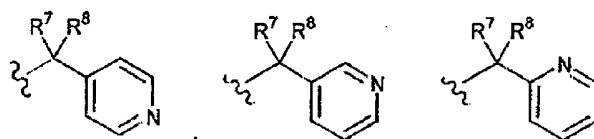
(1)

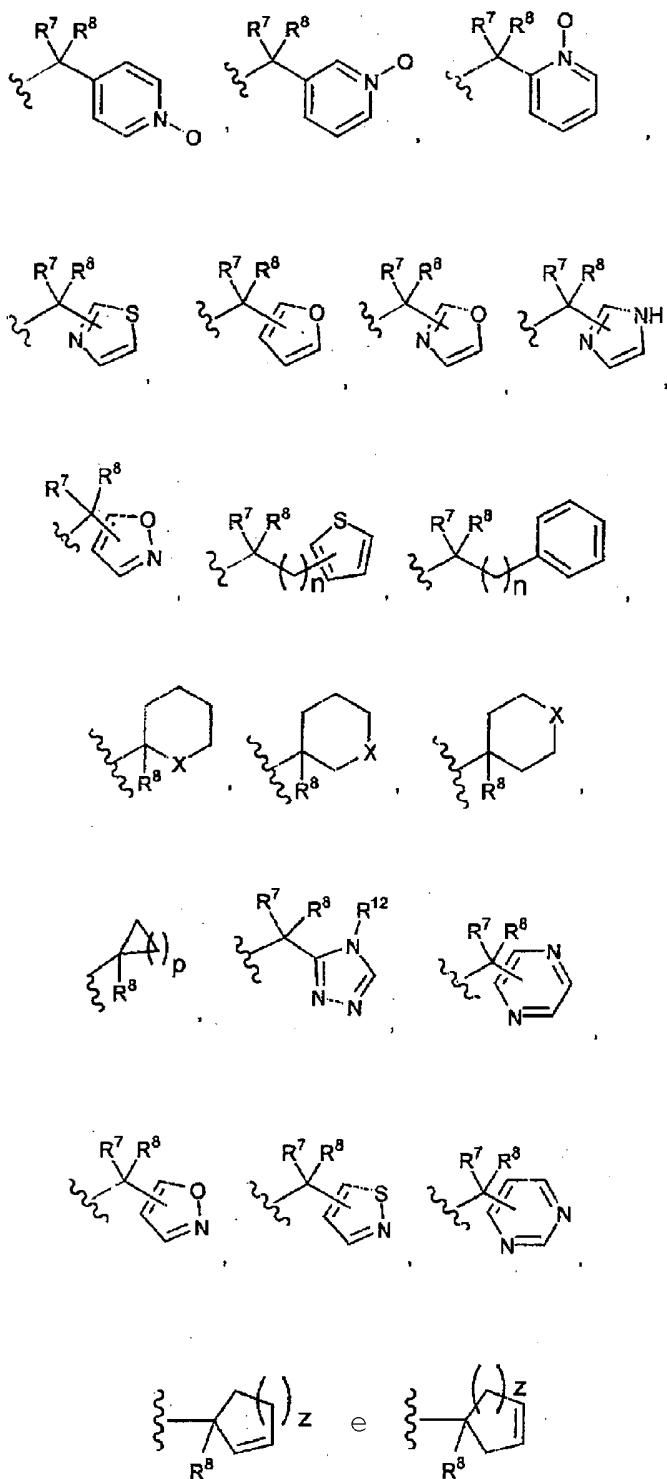






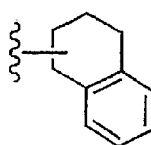
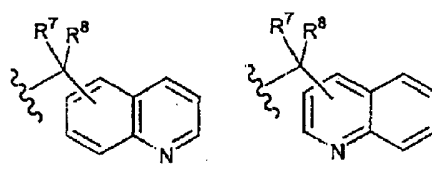
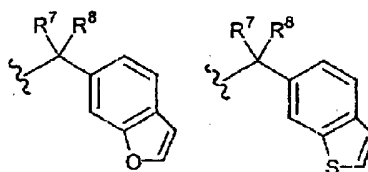
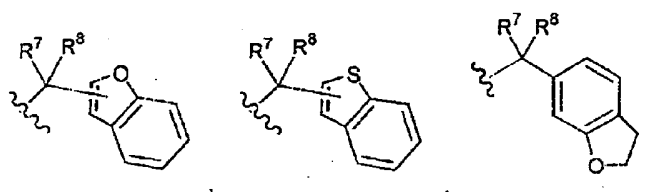
(2)



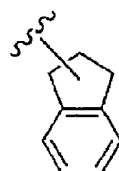


onde os anéis anteriores dos referidos grupos A estão substituídos com 1 a 6 substituintes cada um seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos  $R^9$ ;

(3)

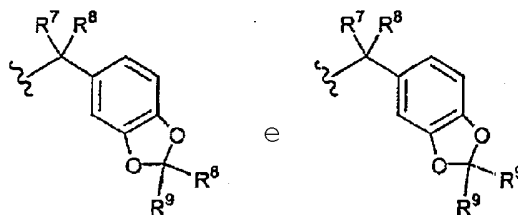


e



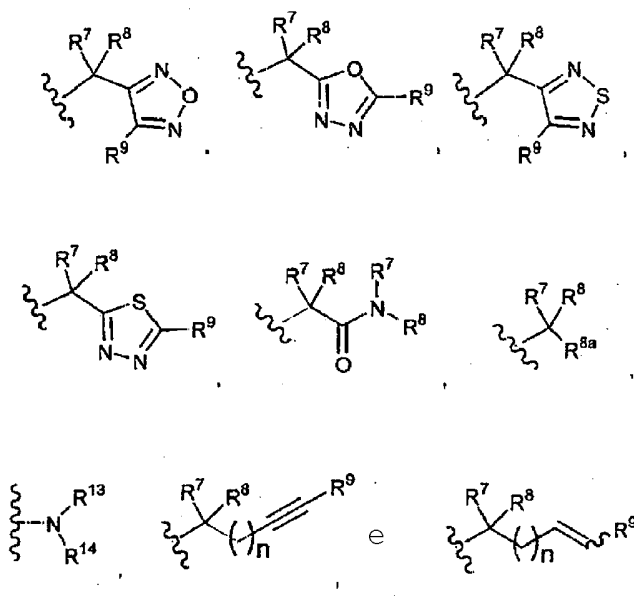
onde um ou ambos dos anéis anteriores dos referidos grupos A estão substituídos com 1 a 6 substituintes cada um seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos  $R^9$ ;

(4)

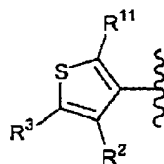


onde os anéis fenilo anteriores dos referidos grupos A estão substituídos com 1 a 3 substituintes, cada um seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos  $R^9$ ; e

(5)



B é



$n$  é 0 a 6;  $p$  é 1 a 5;  $X$  é O, NH ou S;  $z$  é 1 a 3;  
 $R^2$  é seleccionado entre o grupo consistindo de:  
hidrogénio, OH,  $-C(O)OH$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHC(O)R^{13}$ ,  
 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2R^{13}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  
 $-C(O)NHOH$ ,  $-C(O)NR^{13}OH$ ,  $-S(O_2)OH$ ,  $-OC(O)R^{13}$ , um grupo  
funcional heterocíclico ácido não substituído e um

grupo funcional heterocíclico ácido substituído; onde existem 1 a 6 substituintes no referido grupo funcional heterocíclico ácido substituído cada substituinte sendo seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: grupos  $R^9$ ;

$R^3$  é  $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,

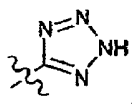
cada  $R^7$  e  $R^8$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, heteroarilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído,  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ , alcinilo, alcenilo e cicloalcenilo; e onde existem um ou mais substituintes nos referidos grupos  $R^7$  e  $R^8$  substituídos, onde cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de:

- a) halogéneo,
- b)  $-\text{CF}_3$ ,
- c)  $-\text{COR}^{13}$ ,
- d)  $-\text{OR}^{13}$ ,
- e)  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- f)  $-\text{NO}_2$ ,
- g)  $-\text{CN}$ ,
- h)  $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ ,
- i)  $-\text{Si}(\text{alquilo})_3$ , onde cada alquilo é seleccionado independentemente,
- j)  $-\text{Si}(\text{arilo})_3$ , onde cada arilo é seleccionado independentemente,
- k)  $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$ , onde cada  $\text{R}^{13}$  é seleccionado independentemente,
- l)  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,
- m)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- n)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- o)  $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,
- p)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,
- q)  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,
- r)  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})^{14}$ , e
- s)  $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ;

$\text{R}^{8a}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de: hidrogénio, alquilo, cicloalquilo e cicloalquilalquilo;

cada  $R^9$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de:

- a)  $-R^{13}$ ,
- b) halogéneo,
- c)  $-CF_3$ ,
- d)  $-COR^{13}$ ,
- e)  $-OR^{13}$ ,
- f)  $-NR^{13}R^{14}$ ,
- g)  $-NO_2$ ,
- h)  $-CN$ ,
- i)  $-SO_2R^{13}$ ,
- j)  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ,
- k)  $-NR^{13}COR^{14}$ ,
- l)  $-CONR^{13}R^{14}$ ,
- m)  $-NR^{13}CO_2R^{14}$ ,
- n)  $-CO_2R^{13}$ ,
- o)



- p) alquilo substituído com um ou mais grupos  $-OH$ ,
- q) alquilo substituído com um ou mais grupos  $-NR^{13}R^{14}$  e
- r)  $-N(R^{13})SO_2R^{14}$ ;

$R^{11}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de hidrogénio, alquilo, halogéneo,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-SH$ ,  $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2R^{13}$ ,  $-NHC(O)R^{13}$ ,  $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NHSO_2R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{13}$  e ciano;

cada  $R^{13}$  e  $R^{14}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo não substituído ou substituído, arilo não substituído ou substituído, heteroarilo não substituído ou substituído, arilalquilo não substituído ou substituído, heteroarilalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilo não substituído ou substituído, cicloalquilalquilo não substituído ou substituído, heterociclo não substituído ou substituído, fluoroalquilo não substituído ou substituído e heterocicloalquilalquilo não substituído ou substituído; onde existem 1 a 6 substituintes nos referidos grupos  $R^{13}$  e  $R^{14}$  substituídos e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o

grupo consistindo de: alquilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ , alcoxi, arilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  desde que  $\text{R}^{15}$  não seja H, halogéneo e  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ; ou

$\text{R}^{13}$  e  $\text{R}^{14}$  considerados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados nos grupos  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{SO}_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$  formam um anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído, o referido anel contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado entre o grupo consistindo de: O, S e  $\text{NR}^{18}$ ; onde existem 1 a 3 substituintes nos grupos  $\text{R}^{13}$  e  $\text{R}^{14}$  ciclizados substituídos e cada substituinte é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: alquilo, arilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{SO}_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  desde que  $\text{R}^{15}$  não seja H,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ , halogéneo e um grupo heterocicloalcenilo,

cada  $\text{R}^{15}$  e  $\text{R}^{16}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo e heteroarilo;

$\text{R}^{18}$  é seleccionado entre o grupo consistindo de: H, alquilo, arilo, heteroarilo,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$  e  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ;

cada  $\text{R}^{19}$  e  $\text{R}^{20}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: alquilo, arilo e heteroarilo;

cada  $\text{R}^{40}$  é seleccionado independentemente entre o grupo consistindo de: H, alquilo e cicloalquilo; e  
t é 0, 1 ou 2.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, onde o alquilo substituído na definição de  $\text{R}^7$  e  $\text{R}^8$  é fluoroalquilo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 6, onde na definição de  $\text{R}^9$

p) o alquilo substituído com um ou mais grupos  $-\text{OH}$  é  $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$ , onde q é 1-6;

- q) o alquilo substituído com um ou mais grupos  $-NR^{13}R^{14}$  é  $-(CH_2)_qNR^{13}R^{14}$ , onde q é 1-6; ou  
 r) no grupo  $-N(R^{13})SO_2R^{14}$   $R^{13}$  é H e  $R^{14}$  é alquilo.

**9.** Composto de acordo com a reivindicação 6, onde o alquilo na definição de  $R^{11}$  é alquilo  $C_1$  a  $C_6$ .

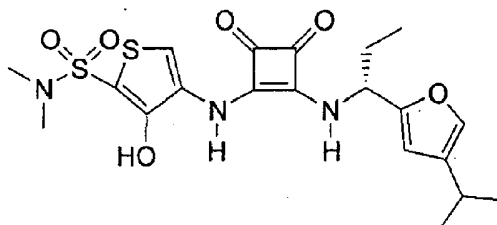
**10.** Composto de acordo com a reivindicação 6, onde o anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído que é formado por  $R^{13}$  e  $R^{14}$  em conjunto com o azoto ao qual estão ligados é um anel heterocíclico de 3 a 7 membros.

**11.** Composto de acordo com a reivindicação 6, onde  $R^2$  é  $-OH$ .

**12.** Composto de acordo com a reivindicação 11, onde  $R^{11}$  é H.

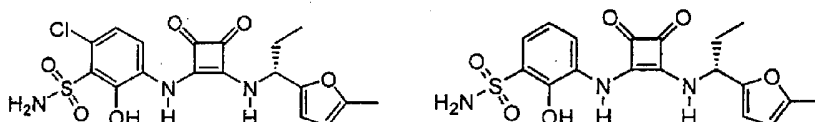
**13.** Composto de acordo com a reivindicação 12, onde  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são o mesmo grupo alquilo ou diferente.

**14.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou 11 a 13, que possui a fórmula

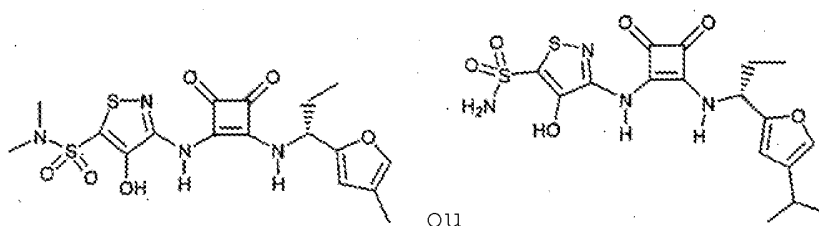


ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável.

**15.** Composto da fórmula







ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

**16.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, para utilização como um medicamento.

**17.** Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença seleccionada entre o grupo consistindo de psoríase, dermatite atópica, acne, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, síndrome respiratória do adulto, artrite, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerosa, choque séptico, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome de choque séptico, acidente vascular cerebral, lesão de reperfusão cardíaca e renal, glomerulonefrite ou trombose, doença de Alzheimer, reacção de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto, fibrose cística, malária, síndrome de dificuldade respiratória aguda, reacção de hipersensibilidade do tipo retardado, aterosclerose, isquemia cerebral e cardíaca, cancro, angiogénese, gengivite, vírus respiratórios, vírus de herpes, vírus de hepatite, HIV e vírus associado a sarcoma de Kaposi.

**18.** Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável em combinação com um transportador farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 2010-05-06