

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

(51) Classificação Internacional:

C07D 239/22 (2016.01) **C07D 239/54** (2016.01)
C07D 401/10 (2016.01) **C07D 403/10** (2016.01)
C07D 405/10 (2016.01) **C07D 409/10** (2016.01)
C07D 413/10 (2016.01) **C07D 417/10** (2016.01)
A61K 31/513 (2016.01) **A61P 31/12** (2016.01)

(22) Data de pedido: **2008.09.17**

(30) Prioridade(s): **2007.09.17 US 972881 P**
2008.09.13 US 96792 P

(43) Data de publicação do pedido: **2013.09.18**

(45) Data e BPI da concessão: **2016.08.31**
239/2016

(73) Titular(es):

ABBVIE BAHAMAS LTD.
SASSOON HOUSE SHIRLEY STREET &
VICTORIA AVENUE NEW PROVIDENCE,
NASSAU **BS**

(72) Inventor(es):

THADDEUS S. FRAN CZYK II **US**
GEOFF G.Z. ZHANG **US**
SHUANG CHEN **US**
CHARLES A FLENTGE **US**
DOUGLAS K HUTCHINSON **US**

(74) Mandatário:

FERNANDO ANTÓNIO FERREIRA MAGNO
AV. 5 DE OUTUBRO, Nº 146, 7º ANDAR 1050-061 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PIRIMIDINAS ANTI-INFECIOSAS E SUAS UTILIZAÇÕES**

(57) Resumo:

O PRESENTE INVENTO REFERE-SE A UMA FORMA CRISTALINA DE N-(6-(3-TERC-BUTIL-5-(2,4-DIOXO-3,4-DI-HIDROPIRIMIDIN-1(2H)-IL)-2-METOXIFENIL)NAFTALEN-2-IL)METANOSSULFONAMIDA OU UMA FORMA CRISTALINA DE UM SAL DE N-(6-(3-TERC-BUTIL-5-(2,4-DIOXO-3,4-DI-HIDROPIRIMIDIN-1(2H)-IL)-2-METOXIFENIL)NAFTALEN-2-IL)METANOSSULFONAMIDA, BEM COMO A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM AS REFERIDAS FORMAS CRISTALINAS, A UTILIZAÇÕES TERAPÊUTICAS DAS REFERIDAS FORMAS CRISTALINAS E A PROCESSOS PARA FAZER AS REFERIDAS FORMAS CRISTALINAS.

RESUMO

"Pirimidinas anti-infecciosas e suas utilizações"

O presente invento refere-se a uma forma cristalina de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida ou uma forma cristalina de um sal de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida, bem como a composições farmacêuticas que compreendem as referidas formas cristalinas, a utilizações terapêuticas das referidas formas cristalinas e a processos para fazer as referidas formas cristalinas.

DESCRIÇÃO

"Pirimidinas anti-infeciosas e suas utilizações"

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

Este pedido de patente reivindica prioridade do pedido de patente provisório U.S. n.º 60/972,881 (apresentado em 17 de Setembro de 2007) e do pedido de patente provisório U.S. n.º 61/096,792 (apresentado em 13 de Setembro de 2008).

CAMPO DO INVENTO

O presente invento refere-se a: (a) uma formulação única compreendendo um ou mais compostos e seus sais que, *inter alia*, são úteis como inibidores do vírus da hepatite C (HCV) e um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados de entre o grupo consistindo em agentes de interferão, ribavirina, inibidores do HCV, e agentes anti-HIV; e (b) um produto compreendendo esses compostos e sais e um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados de entre o grupo consistindo em agentes de interferão, ribavirina, inibidores do HCV, e agentes anti-HIV, para utilização na inibição da replicação de um vírus de ARN ou no tratamento da hepatite C num mamífero com necessidade desse tratamento.

ANTECEDENTES DO INVENTO

A Hepatite C é uma doença infecciosa, viral, transmissível pelo sangue que é provocada por um vírus hepatrópico denominado HCV. Até à data são conhecidos pelo menos seis tipos diferentes de genótipos de HCV (com vários subtipos dentro de cada genótipo). Na América do Norte predomina o genótipo 1a de HCV, seguido dos genótipos 1b, 2a, 2b e 3a de HCV. Nos Estados Unidos, os genótipos 1, 2 e 3 de HCV são os mais comuns, com cerca de 80% dos doentes com hepatite C a terem o genótipo 1 de HCV. Na Europa, o genótipo 1b é predominante, seguido dos genótipos 2a, 2b, 2c e 3a de HCV. Os genótipos 4 e 5 de HCV encontram-se quase exclusivamente em África. Tal como adiante

se discute, o genótipo de HCV de um paciente é clinicamente importante na determinação da potencial resposta do paciente à terapia e da duração necessária dessa terapia.

Uma infecção por HCV pode provocar inflamação do fígado (hepatite) a qual é frequentemente assintomática, mas a subsequente hepatite crónica pode resultar em cirrose do fígado (cicatrização fibrótica do fígado), cancro do fígado e/ou insuficiência hepática. A Organização Mundial de Saúde estima que cerca de 170 milhões de pessoas em todo o mundo estão cronicamente infetadas com HCV e de cerca de três a cerca de quatro milhões de pessoas são infetadas pela primeira vez globalmente em cada ano. De acordo com os Centros para Controlo de Doenças e Prevenção, cerca de quatro milhões de pessoas nos Estados Unidos estão infetadas com HCV. A coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é comum, e as taxas de infecção por HCV entre as populações HIV-positivas são maiores.

Existe uma pequena hipótese de eliminar o vírus espontaneamente, mas a maioria dos pacientes com hepatite C crónica não o eliminará sem tratamento. As indicações para tratamento incluem tipicamente infecção por HCV comprovada e testes de função hepática anormais persistentes. Existem dois regimes de tratamento que são usados preferencialmente para tratar a hepatite C: a monoterapia (uso de um agente interferão - quer um "convencional" ou um interferão peguilado de ação longa) e a terapia de combinação (utilizando um agente interferão e ribavirina). O interferão, que é injetado na corrente sanguínea, atua como reforço da resposta imunitária ao HCV; e a ribavirina, que é administrada oralmente, crê-se que atua evitando a replicação do HCV. Tomada isoladamente, a ribavirina não suprime de modo eficaz os níveis de HCV, mas uma combinação interferão/ribavirina é mais eficaz do que só interferão. Tipicamente a hepatite C é tratada com uma combinação de interferão alfa peguilado e ribavirina durante um período de 24 a 48 semanas, dependendo do genótipo de HCV.

O objetivo do tratamento é uma resposta viral sustentada - significando que o HCV não será mensurável no sangue após a terapia estar completa. Seguindo um tratamento com uma combinação de interferão alfa peguilado e ribavirina, ocorrem taxas de cura sustentada (resposta viral sustentada) de cerca

de 75% ou melhores em pessoas com genótipos 2 e 3 de HCV em 24 semanas de tratamento, cerca de 50% naqueles com genótipo 1 com 48 semanas de tratamento e cerca de 65% naqueles com genótipo 4 em 48 semanas de tratamento.

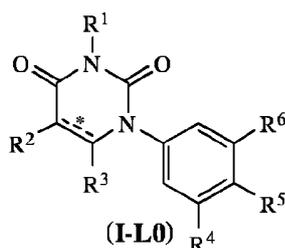
O tratamento pode ser fisicamente exigente, particularmente para aqueles com historial anterior de abuso de drogas ou álcool, devido a que tanto o interferão como a ribavirina apresentam numerosos efeitos secundários. Os efeitos secundários comuns associados ao interferão incluem sintomas similares a gripe, fadiga extrema, náuseas, perda de apetite, problemas de tiroide, teor elevado de açúcar no sangue, perda de cabelo e reações cutâneas no local de injeção. Possíveis efeitos secundários graves associados ao interferão incluem psicoses (por exemplo, comportamento suicida), problemas cardíacos (por exemplo, ataque cardíaco, tensão arterial baixa), outros danos em órgãos internos, problemas no sangue (por exemplo, contagem sanguínea perigosamente baixa) e doença autoimune nova ou agravada (por exemplo, artrite reumatóide). Os efeitos secundários associados com a ribavirina incluem anemia, fadiga, irritabilidade, erupção cutânea, congestão nasal, sinusite e tosse. A ribavirina pode também provocar defeitos de nascença, de modo a que a gravidez em doentes femininos e parceiros femininos de doentes masculinos deverá ser evitada durante o tratamento e durante seis meses após o mesmo.

Alguns pacientes não completam o tratamento devido aos efeitos secundários graves anteriormente discutidos; outros pacientes (não respondedores) continuam a apresentar níveis de HCV mensuráveis apesar do tratamento; e ainda outros pacientes (reincidentes) "eliminam" o vírus durante a terapia, mas o vírus volta algum tempo após se completar o regime de tratamento. Deste modo, continua a verificar-se uma necessidade de compostos alternativos, composições e métodos de tratamento (usados em combinação com ou em substituição de um agente interferão e/ou ribavirina) para mitigar os sintomas da hepatite C, proporcionando desse modo alívio parcial ou completo. Este invento proporciona compostos (incluindo seus sais), composições e compostos para utilização em métodos de tratamento que de um modo geral abordam essa necessidade.

De Francesco et al, *Antiviral Research*, 58 (2003), 1-16, revêm inibidores da serina protease NS3-4A e da ARN-polimerase dependente de ARN NS5B. De Francesco et al, *Nature* Vol. 436 953-960, revêm inibidores de molécula pequena de HCV. Koch et al, *J. Med. Chem.* (2006) 49 1693-1705 discutem 2-(2-tienil)-5,6-di-hidroxi-4-carboxipirimidinas como inibidores da polimerase NS5B do HCV.

SUMÁRIO DO INVENTO

Este invento dirige-se a uma formulação única compreendendo um ou mais compostos que correspondem em estrutura à fórmula **I-L0** e um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados de entre o grupo consistindo em agentes de interferão, ribavirina, inibidores do HCV e agentes anti-HIV:



Na fórmula **I-L0**:

* é selecionada a partir do grupo que consiste em ligação carbono-carbono simples e ligação carbono-carbono dupla;

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e metilo;

R² é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halo, hidroxi, metilo, ciclopropilo e ciclobutilo;

R³ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halo, oxo e metilo;

R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, alcenilo, alcinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, amino, aminocarbonilo,

aminossulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

(a) o amino, aminocarbonilo e aminossulfonilo opcionalmente encontram-se substituídos com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, e alquilsulfonilo, ou

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único, e

(b) o alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi e alquilsulfonilo, opcionalmente encontram-se substituídos com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxil, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilalquilo e heterociclilalquilo, ou (2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único, e (c) o carbociclilo e heterociclilo opcionalmente encontram-se substituídos com até três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxil, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilalquilo e heterociclilalquilo, ou

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único;

R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, alquilsulfoniloxi, carbociclilsulfoniloxi, haloalquilsulfoniloxi, e halo;

R^6 é selecionado a partir do grupo que consiste em carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos, em que cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K ;

cada R^E é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, nitro, hidroxí, oxo, carboxi, ciano, amino, imino, azido, e aldeído, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo;

cada R^F é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, imino, aminossulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo, e heterociclilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, alcinilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxí, e alquiloxi, em que:

a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo;

cada R^G é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilo e heterociclilo, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxycarbonilo, alceniloxycarbonilo, alciniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, e alcinilsulfonilo;

cada R^H é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, alquilsulfoniloxi, alcenilsulfoniloxi, e alcinilsulfoniloxi, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxycarbonilo, alceniloxycarbonilo, alciniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente

a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, e alcinilsulfonilo;

cada R^I é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, alcinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilcarbonilo, e heterociclilcarbonilo, em que:

(a) o alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, e alcinilcarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, e

(b) o aminocarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, e alquilsulfonilamino, em que:

o carbociclilo e heterociclilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, e oxo;

cada R^J é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alcenilcarbonilamino, alcinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alceniloxicarbonilamino, alciniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alcenilsulfonilamino, alcinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alcenilsulfonilaminoimino, e alcinilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, alcinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo alquilo, alcenilo, alcinilo, carboxi, hidroxil, alquiloxil, alceniloxil, alciniloxil, halo, nitro, ciano, azido, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo,

(b) a porção alquilo, alcenilo, e alcinilo de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxil, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxil, hidroxil, alquiloxil, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxil, alceniloxil, e alciniloxil, em que:

o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxil;

(c) as porções carbociclilo e heterociclilo de tais substituintes opcionalmente encontram-se substituídas com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo,

alcenilo, alcinilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, halo, nitro, ciano, azido, e amino, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo; e

cada R^k é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em aminossulfonilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, e alcinilsulfonilo, em que:

(a) o alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, e alcinilsulfonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo; e

(b) o aminossulfonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo e alcinilo.

Este invento também se dirige a um produto compreendendo um ou mais compostos e/ou sais do invento, e um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados de entre o grupo consistindo em agentes de interferência, ribavirina, inibidores do HCV, e agentes anti-HIV como uma preparação combinada para utilização simultânea, sequencial ou simultânea e sequencial na inibição da replicação de um vírus de ARN (incluindo HCV), no tratamento de uma doença tratável por inibição de ácido ribonucleico (ARN)- polimerase do HCV (incluindo hepatite C).

Outros benefícios do invento da Requerente resultarão evidentes para os peritos na especialidade a partir a leitura deste pedido de patente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 representa um espectro PXRD ilustrativo para o solvato de etanol do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 2 representa um perfil de TGA ilustrativo do solvato de etanol do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 3 representa um espectro PXRD ilustrativo para o solvato de acetonitrilo do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 4 representa um espectro PXRD ilustrativo para o solvato de acetato de etilo do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 5 representa um espectro PXRD ilustrativo para o solvato de 2-propanol do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 6 representa um espectro PXRD ilustrativo para o solvato de metanol do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 7 representa um espectro PXRD ilustrativo para o solvato de 1-propanol do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 8 representa um espectro PXRD ilustrativo para o composto cristalino isento de solventes **IB-L0-2.3**.

A Figura 9 representa um espectro PXRD ilustrativo para o hidrato do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 10 representa um espectro PXRD ilustrativo para o padrão A de sal monossódico do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 11 representa um perfil de TGA ilustrativo para o padrão A do sal monossódico do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 12 representa um espectro PXRD ilustrativo para o padrão B do sal monossódico do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 13 representa um perfil de TGA ilustrativo do padrão B do sal monossódico do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 14 representa um espectro PXRD ilustrativo para o padrão C do sal monossódico do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 15 representa um espectro PXRD ilustrativo para o sal dissódico do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 16 representa um perfil TGA ilustrativo do sal dissódico do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 17 representa um espectro PXRD ilustrativo para o sal monopotássico do composto **IB-L0-**.

A Figura 18 representa um perfil de TGA ilustrativo do sal monopotássico do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 19 representa um espectro PXRD ilustrativo para o padrão do sal de monocolina do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 20 representa um perfil de TGA ilustrativo do padrão A de sal de monocolina do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 21 representa um espectro PXRD ilustrativo para o padrão B de sal de monocolina do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 22 representa um perfil ilustrativo de TGA do padrão B do sal de monocolina do composto **IB-L0-2.3**.

A Figura 23 representa um espectro PXRD ilustrativo para o sal de dicolina do composto **IB-L0-2.3**.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Esta descrição detalhada destina-se apenas a dar a conhecer a outros peritos na especialidade o invento da Requerente, os seus princípios e a sua aplicação prática de modo a que outros peritos na especialidade possam adaptar e aplicar o invento nas suas numerosas formas, na medida em que

as mesmas possam ser mais bem adequadas para os requisitos de uma utilização em particular. Esta descrição e os seus exemplos específicos destinam-se apenas para efeitos ilustrativos.

A. Definições

O termo "alquilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte de cadeia hidrocarbilo saturada linear ou ramificada contendo tipicamente de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, mais tipicamente de 1 a cerca de 8 átomos de carbono e ainda mais tipicamente de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Exemplos de tais substituintes incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isoamilo e hexilo. Tal como nesta definição ao longo desta descrição detalhada os Requerentes proporcionaram exemplos ilustrativos. A apresentação de tais exemplos ilustrativos não deverá ser interpretada como se os exemplos ilustrativos proporcionados fossem as únicas opções disponíveis aos peritos na especialidade.

O termo "alcenilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte de cadeia hidrocarbilo linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas e tipicamente de 2 a cerca de 20 átomos de carbono, mais tipicamente de 2 a cerca de 8 átomos de carbono e ainda mais tipicamente de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Exemplos de tais substituintes incluem etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo e 3-butenilo.

O termo "alcinilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte de cadeia hidrocarbilo linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações triplas e tipicamente de 2 a cerca de 20 átomos de carbono, mais tipicamente de 2 a cerca de 8 átomos de carbono e ainda mais tipicamente de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Exemplos de tais substituintes incluem etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo e 3-butinilo.

O termo "carbociclilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um substituinte hidrocarbilo

cíclico saturado (ou seja, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (ou seja "cicloalcenilo"), ou completamente insaturado (ou seja, "arilo") contendo de 3 a 14 átomos no anel ("átomos no anel" são os átomos ligados em conjunto para formar o anel ou anéis de um substituinte cíclico). Um carbociclilo pode ser um anel único, o qual tipicamente contém de 3 a 6 átomos no anel. Exemplos de tais carbociclilos de anel único incluem ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclo-hexanilo), ciclo-hexenilo, ciclo-hexadienilo e fenilo. Em alternativa um carbociclilo pode ser 2 ou 3 anéis fundidos em conjunto, tais naftalenilo, tetra-hidronaftalenilo (tetranelo), indenilo, indanilo (di-hidroindenilo), antraceno, fenantreno e decalino.

O termo "cicloalquilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um substituinte hidrocarbilo cíclico saturado contendo de 3 a 14 átomos de carbono no anel. Um cicloalquilo pode ser um anel de carbono único, o qual tipicamente contém de 3 a 6 átomos de carbono no anel. Exemplos de cicloalquilos de anel único incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo. Em alternativa um cicloalquilo pode ser 2 ou 3 e ou 3 anéis de carbono fundidos em conjunto, tal como decalina.

O termo "arilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um carbociclilo aromático contendo de 6 a 14 átomos no anel. Exemplos de arilos incluem fenilo, naftalenilo e indenilo.

Em alguns casos, o número de átomos de carbono num substituinte hidrocarbilo (por exemplo, alquilo, alcenilo, alcinilo ou cicloalquilo) é indicado pelo prefixo "C_x-C_y", em que x é o mínimo e y é o máximo número de átomos de carbono no substituinte. Deste modo, por exemplo, "C₁-C₆-alquilo" refere-se a um substituinte alquilo contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Ilustrando ainda mais, C₃-C₆-cicloalquilo significa um anel hidrocarbilo contendo de 3 a 6 átomos de carbono no anel.

O termo "hidrogénio" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um radical hidrogénio, e pode ser representado como -H.

O termo "hidroxi" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -OH.

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

O termo "ciano" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -CN, o qual pode também ser representado como -C≡N.

O termo "ceto" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um radical oxo, e pode ser representado como =O.

O termo "carboxi" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -C(O)-OH.

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

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

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

O termo "halogéneo" ou "halo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um radical flúor (o qual pode ser representado como -F), radical cloro (o qual pode ser representado como -Cl), radical bromo (o qual pode ser representado como -Br), ou radical iodo (o qual pode ser representado como -I).

Um substituinte é "substituível" se compreende pelo menos um átomo de carbono ou azoto que esteja ligado a um ou mais átomos de hidrogénio. Deste modo, por exemplo hidrogénio, halogéneo e ciano não são incluídos nesta definição. Além

disso, um átomo de enxofre num heterociclilo contendo um desses átomos é substituível com um ou mais substituintes oxo.

Se um substituinte for descrito como sendo "substituído", um radical diferente de hidrogénio encontra-se no lugar de um radical hidrogénio num carbono ou azoto do substituinte. Deste modo, por exemplo, um substituinte alquilo substituído é um substituinte alquilo no qual pelo menos um radical diferente de hidrogénio se encontra no lugar de um radical hidrogénio no substituinte alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo é alquilo substituído com um radical fluoro, e difluoroalquilo é alquilo substituído com dois radicais fluoro. Deverá ser reconhecido que se existirem mais do que uma substituição num substituinte, cada radical diferente de hidrogénio pode ser idêntico ou diferente (salvo indicação em contrário).

Se um substituinte for descrito como sendo "opcionalmente substituído", o substituinte pode estar (1) não substituído ou (2) substituído. Se um substituinte for descrito como sendo opcionalmente substituído com até um determinado número de radicais diferentes de hidrogénio, esse substituinte pode estar (1) não substituído; ou (2) substituído com até aquele determinado número de radicais diferentes de hidrogénio ou até ao número máximo de posições substituíveis no substituinte, conforme a que for inferior. Deste modo, por exemplo, se um substituinte for descrito como um heteroarilo opcionalmente substituído com até 3 radicais diferentes de hidrogénio, então qualquer heteroarilo com menos de 3 posições substituíveis estaria opcionalmente substituído com até somente tantos radicais diferentes de hidrogénio quantas as posições substituíveis que possua o heteroarilo. Para ilustrar, o tetrazolilo (o qual possui somente uma posição substituível) estaria opcionalmente substituído com até um radical diferente de hidrogénio. Para mais bem ilustrar, se um azoto de amino for descrito como estando opcionalmente substituído com até 2 radicais diferentes de hidrogénio, então um azoto de amino primário estará opcionalmente substituído com até 2 radicais diferentes de hidrogénio, ao passo que um azoto de amino secundário estará opcionalmente substituído apenas com até 1 radical diferente de hidrogénio.

O presente pedido de patente usa os termos "substituente" e "radical" indiferentemente.

O prefixo "halo" indica que o substituinte ao qual o prefixo está ligado se encontra substituído com um mais radicais de halogénio selecionados de modo independente. Por exemplo, haloalquilo significa um substituinte alquilo no qual pelo menos um radical hidrogénio se encontra substituído por um radical de halogéneo. Exemplos de haloalquilos incluem clorometilo, 1-bromometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo e 1,1,1-trifluoroetilo. Deverá ser reconhecido que se um substituinte se encontrar substituído com mais do que um radical de halogéneo, esses radicais de halogéneo podem ser idênticos ou diferentes (salvo indicação em contrário).

O prefixo "per-halo" indica que todos os radicais hidrogénio no substituinte ao qual o prefixo está ligado estão substituídos por radicais de halogéneo selecionados de modo independente, ou seja, cada radical hidrogénio no substituinte é substituído por um radical de halogéneo. Se todos os radicais de halogéneo forem idênticos, o prefixo tipicamente identificará o radical de halogéneo. Assim, por exemplo, o termo "perfluoro" significa que todos os hidrogénios no substituinte ao qual o prefixo esteja ligado são substituídos por um radical de flúor. Para ilustrar, o termo "perfluoroalquilo" significa um substituinte alquilo em que o radical de flúor se encontra no lugar de cada radical hidrogénio.

O termo "carbonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa $-C(O)-$.

O termo "aminocarbonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa $-C(O)-NH_2$.

O termo "oxi" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um substituinte éter, e pode ser representado como $-O-$.

O termo "alcoxi" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um substituinte alquiléter, ou seja, $-O-$ alquilo. Exemplos de um tal substituinte incluem

metoxi (-O-CH₃), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, e *terc*-butoxi.

O termo "alquilcarbonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -C(O)-alquilo.

O termo "aminoalquilcarbonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -C(O)-alquil-NH₂.

O termo "alcoxicarbonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -C(O)-O-alquilo.

O termo "carbociclilcarbonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -C(O)-carbociclilo.

De modo similar, o termo "heterociclilcarbonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -C(O)-heterociclilo.

O termo "carbociclilalquilcarbonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -C(O)-alquil-carbociclilo.

De modo similar, o termo "heterociclilalquilcarbonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -C(O)-alquil-heterociclilo.

O termo "carbocicliloxicarbonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -C(O)-O-carbociclilo.

O termo "carbociclilalcoxicarbonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -C(O)-O-alquilcarbociclilo.

O termo "tio" ou "tia" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um substituinte tiaéter, ou seja, um substituinte éter em que um átomo de enxofre bivalente está no lugar do átomo de oxigénio do éter. Um tal substituinte pode ser representado como -S-. Ou seja, por exemplo, "alquil-tio-alquilo" significa alquil-S-alquilo (alquil-sulfanilalquilo).

O termo "tiol" ou "sulfidrilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um substituinte sulfidrilo, e pode ser representado como -SH.

O termo "(tiocarbonilo)" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um carbonilo em que o átomo de oxigénio foi substituído com um enxofre. Tal substituinte pode ser representado como -C(S)-.

O termo "sulfonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -S(O)₂-.

O termo "aminossulfonilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -S(O)₂-NH₂.

O termo "sulfinilo" ou "sulfóxido" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa -S(O)-.

O termo "heterociclilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa uma estrutura anelar saturada (ou seja, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (ou seja, "heterocicloalcenilo"), ou completamente insaturado (ou seja, "heteroarilo") contendo um total de 3 a 14 átomos no anel. Pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo (ou seja, oxigénio, azoto ou enxofre), sendo os restantes átomos do anel selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carbono, oxigénio, azoto e enxofre.

Um heterociclilo pode ser um único anel, o qual tipicamente contém de 3 a 7 átomos no anel, mais tipicamente de 3 a 6 átomos no anel, e ainda mais tipicamente 5 a 6 átomos no anel. Exemplos de heterociclos de anel único incluem furanilo, di-hidrofuranilo, tetra-hidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), di-hidrotiofenilo, tetra-hidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (incluindo 1,2,3-

oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furazanilo), ou 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluindo 1,2,3,4-oxatriazolilo ou 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluindo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, ou 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo, di-hidropiranilo, tiopiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluindo piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo), ou pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluindo 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, e 1,2,3-triazinilo)), oxazinilo (incluindo 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, ou 1,4-oxazinilo)), oxatiazinilo (incluindo 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, ou 1,2,6-oxatiazinilo)), oxadiazinilo (incluindo 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo, ou 1,3,5-oxadiazinilo)), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, e diazepinilo.

Um heterociclilo em alternativa pode ser 2 ou 3 anéis fundidos em conjunto, tais como, por exemplo, indolizininilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizininilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluindo pirido[3,4-b]piridinilo, pirido[3,2-b]piridinilo, ou pirido[4,3-b]piridinilo), e pteridinilo. Outros exemplos de heterociclilos de anéis fundidos incluem heterociclilos benzo-fundidos, tais como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indoleninilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzazinilo (incluindo quinolinilo (1-benzazinilo) ou isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluindo cinolinilo (1,2-benzodiazinilo) ou quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (incluindo cromanilo ou isocromanilo), benzoxazinilo (incluindo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, ou 3,1,4-benzoxazinilo), e benzisoxazinilo (incluindo 1,2-benzisoxazinilo ou 1,4-benzisoxazinilo).

O termo heterociclilo de "2 anéis fundidos" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um heterociclilo saturado, parcialmente saturado, ou arilo contendo 2 anéis fundidos. Exemplos de heterociclilos de 2 anéis fundidos incluem indolizininilo, quinolizininilo, purinilo,

naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo, benzopirano, benzotiopirano, benzoxazolilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxano, benzoxadiazolilo, benzofurano, isobenzofurano, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, e tetra-hidroisoquinolinilo.

O termo "heteroarilo" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termos(s)) significa um heterociclilo aromático contendo de 5 a 14 átomos de anel. Um heteroarilo pode ser um anel único ou 2 ou 3 anéis fundidos. Exemplos de substituintes heteroarilo incluem substituintes com anéis de 6 membros tais como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, e 1,3,5-, 1,2,4- ou 1,2,3-triazinilo; substituintes com anéis de 5 membros tais como imidazilo, furano, tiofeno, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, ou 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; substituintes com anéis fundidos de 6/5 membros tais como benzotiofurano, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, e antranililo; e anéis fundidos de 6/6 membros tais como benzopirano, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, e benzoxazinilo.

Um prefixo ligado a um substituinte multicomponentes aplica-se somente ao primeiro componente. Para ilustrar, o termo "alquilcicloalquilo" contém dois componentes: alquilo e cicloalquilo. Deste modo, o prefixo C₁-C₆ em C₁-C₆-alquilcicloalquilo significa que o componente alquilo do alquilcicloalquilo contém de 1 a 6 átomos de carbono; o prefixo C₁-C₆ não descreve o componente cicloalquilo. Para melhor ilustrar, o prefixo "halo" em haloalcoxialquilo indica que somente o componente alcoxi do substituinte alcoxialquilo se encontra substituído com um ou mais radicais de halogéneo. Se a substituição com halogéneo puder, em alternativa ou adicionalmente, ocorrer no componente alquilo, o substituinte deverá nesse caso ser descrito como "alcoxialquilo substituído com halogéneo" em vez de "haloalcoxialquilo". E finalmente, se a substituição com halogéneo puder somente ocorrer no componente alquilo, o substituinte será nesse caso descrito como "alcoxi-haloalquilo".

Se forem descritos substituintes como sendo "selecionados de modo independente" a partir de um grupo, cada substituinte é selecionado independentemente do outro. Cada substituinte pode desse modo ser idêntico ou diferente do(s) outro(s) substituinte(s).

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

Quando uma fórmula química é utilizada para descrever um substituinte, o traço do lado esquerdo da fórmula indica a porção do substituinte que possui a valência livre.

Quando é utilizada uma fórmula química para descrever um elemento de ligação entre dois outros elementos de uma estrutura química representada, o traço mais à esquerda do substituinte indica a porção do substituinte que se encontra ligada ao elemento do lado esquerdo na estrutura representada. Por outro lado, o traço mais à direita, indica a porção do substituinte que se encontra ligada ao elemento à direita na estrutura representada. Para ilustrar, se a estrutura representada é X-L-Y e L é descrito como -C(O)-N(H)-, então a fórmula química seria X-C(O)-N(H)-Y.

Com referência ao uso das palavras "compreender" ou "compreende" ou "compreendendo" neste pedido de patente (incluindo as reivindicações), os Requerentes fazem notar que a menos que o contexto o exija de outro modo, aquelas palavras são utilizadas na base e entendimento claro que devem ser interpretadas de modo inclusivo, e não exclusivo, e que os requerentes pretendem que cada uma daquelas palavras seja assim interpretada na interpretação deste pedido de patente, incluindo as reivindicações abaixo.

O *software* ChemDraw foi utilizado para gerar os nomes dos compostos neste pedido de patente.

O termo "amorfo" quando aplicado a um composto refere-se a um estado sólido no qual as moléculas do composto estão presentes num arranjo desordenado e não formam uma estrutura

cristalina ou célula unitária distinguíveis. Quando sujeito a difração de raios X em pó, um composto amorfo não produz quaisquer picos cristalinos característicos.

O termo "forma cristalina" quando aplicado a um composto refere-se a um estado sólido no qual as moléculas do composto estão dispostas de modo a formar uma estrutura cristalina distinguível (i) compreendendo células unitárias distinguíveis, e (ii) proporcionando picos no espectro de difração quando sujeito a radiação de raios X.

O termo "pureza", salvo indicação em contrário, significa a pureza química de um composto de acordo com um ensaio de HPLC convencional.

O termo "pureza de fase" significa a pureza do estado sólido de um composto no que diz respeito a uma forma cristalina ou amorfa particular do composto quando determinada por métodos analíticos de difração de raios X em pó.

O termo "fase pura" refere-se a pureza no que diz respeito a outras formas de estado sólido do composto, e não implica necessariamente um elevado grau de pureza química no que diz respeito a outros compostos.

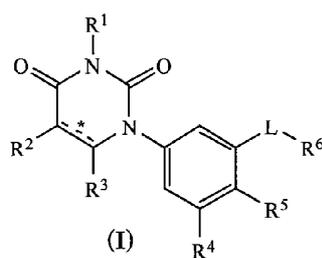
O termo "PRXD" significa difração de raios X em pó.

O termo "TGA" significa análise termogravimétrica

O termo "DSC" significa calorimetria diferencial de varrimento.

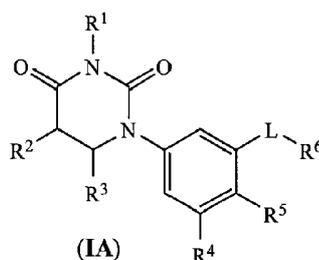
B. Compostos

O presente invento refere-se, em parte, a compostos que são derivados de feniluracilo que correspondem em estrutura à fórmula **I**:

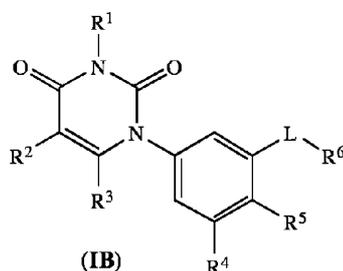


Nestes compostos é selecionado a partir do grupo que consiste em ligação simples carbono-carbono e ligação dupla carbono-carbono.

Em algumas concretizações, é uma ligação simples carbono-carbono. Nestas concretizações, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura à seguinte fórmula (ou seja, fórmula **IA**)



Em outras concretizações, é uma ligação dupla carbono-carbono. Nestas concretizações, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura à seguinte fórmula (ou seja, fórmula **IB**)



B1. Substituente R¹

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e metilo.

Em algumas concretizações, **R¹** é hidrogénio.

Em algumas concretizações, R^1 é metilo.

Em algumas concretizações, R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e metilo.

B2. Substituente R^2

R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halo, hidroxí, metilo, ciclopropilo e ciclobutilo.

Em algumas concretizações, R^2 é hidrogénio.

Em algumas concretizações, R^2 é halo. Em algumas dessas concretizações R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor e cloro. Em outras dessas concretizações, R^2 é flúor. Em ainda outras dessas concretizações, R^2 é cloro. Em ainda outras dessas concretizações, R^2 é bromo. Em mais outras dessas concretizações, R^2 é iodo.

Em algumas concretizações, R^2 é hidroxí.

Em algumas concretizações, R^2 é metilo.

Em algumas concretizações, R^2 é ciclopropilo.

Em algumas concretizações, R^2 é ciclobutilo.

Em algumas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, hidroxí e halo. Em algumas dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, hidroxí, flúor e cloro. Em outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, hidroxí, e flúor. Em ainda outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, hidroxí e cloro. Em ainda outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, hidroxí e bromo. Em mais outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, hidroxí e iodo.

Em algumas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo e halo. Em algumas dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, flúor e cloro. Em outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo e flúor. Em ainda outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo e cloro. Em ainda outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo e bromo. Em mais outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo e iodo.

Em algumas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e halo. Em algumas dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, flúor e cloro. Em outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e flúor. Em ainda outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e cloro. Em ainda outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e bromo. Em mais outras dessas concretizações, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e iodo.

B3. Substituente R^3

R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halo, oxo e metilo. Em algumas dessas concretizações, R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, flúor, oxo e metilo. Em outras dessas concretizações, R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, cloro, oxo e metilo. Em ainda outras dessas concretizações, R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, bromo, oxo e metilo. Em ainda outras dessas concretizações, R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, iodo, oxo e metilo.

Em algumas concretizações R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halo e oxo. Em algumas dessas concretizações, R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, flúor e oxo. Em outras dessas concretizações,

R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, cloro e oxo. Em ainda outras dessas concretizações, R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, bromo e oxo. Em ainda outras dessas concretizações, R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, iodo e oxo.

Em algumas concretizações, R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e metilo.

Em algumas concretizações, R^3 é hidrogénio.

Em algumas concretizações, R^3 é metilo.

Em algumas concretizações, R^3 é oxo.

Em algumas concretizações, R^3 é halo. Em algumas dessas concretizações, R^3 é flúor. Em outras dessas concretizações R^3 é cloro. Em ainda outras dessas concretizações, R^3 é bromo. Em mais dessas concretizações, R^3 é iodo.

B4. Substituente R^4 .

R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, alcenilo, alcinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, amino, aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

(a) o amino, aminocarbonilo, e aminossulfonilo opcionalmente encontram-se substituídos com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, e alquilsulfonilo, ou

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único,

(b) o alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, e alquilsulfonilo, opcionalmente encontram-se substituídos com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxí,

amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

o amino opcionalmente se encontra substituído com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilalquilo, e heterociclilalquilo, ou

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único, e

(c) o carbociclilo e heterociclilo opcionalmente encontram-se substituídos com até três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxi, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilalquilo, e heterociclilalquilo, ou

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, alcenilo, alcinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, amino, aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo e heterociclilo, em que:

o amino, aminocarbonilo, e aminossulfonilo opcionalmente encontram-se substituídos com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, e alquilsulfonilo, ou

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, alcenilo, alcinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, amino, aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo e heterociclilo, em que:

o alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, e alquilsulfonilo, opcionalmente encontram-se substituídos com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxil, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

o amino opcionalmente se encontra substituído com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilocarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilalquilo, e heterociclilalquilo, ou

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, alcenilo, alcinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, amino, aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo e heterociclilo, em que:

o carbociclilo e heterociclilo opcionalmente encontram-se substituídos com até três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que

consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxí, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

o amino opcionalmente se encontra substituído com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilalquilo, e heterociclilalquilo, ou

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, alcenilo, alcinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, amino, aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

(a) o amino, aminocarbonilo, e aminossulfonilo opcionalmente encontram-se substituídos com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo, ou,

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único; e

(b) o alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, alquilsulfonilo, carbociclilo, e heterociclilo opcionalmente encontram-se substituídos com até três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxí, amino, alquiloxi, carbociclilo, e

heterociclilo, em que o amino opcionalmente se encontra substituído com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliclilalquilo, e heterocicliclilalquilo, ou,

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, alcenilo, alcinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, amino, aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

o amino, aminocarbonilo, e aminossulfonilo opcionalmente encontram-se substituídos com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo, ou,

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, alcenilo, alcinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, amino, aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

o alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, alquilsulfonilo, carbociclilo, e heterociclilo opcionalmente encontram-se substituídos com até três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxí, amino, alquiloxi, carbociclilo, e heterociclilo, em que o amino opcionalmente se encontra substituído com:

(1) um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliclilalquilo, e heterocicliclilalquilo, ou,

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto de amino, formam um heterociclilo de anel único.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alcenilo, C₂-C₄-alcinilo, amino, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₃-C₆-carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros, em que:

(a) o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, e alquilsulfonilo,

(b) o C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alcenilo, e C₂-C₄-alcinilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, hidroxil, alquiloxil, e trimetilsililil, e

(c) o C₃-C₆-carbociclilo e heterociclilo de 5-6 membros opcionalmente encontram-se substituídos com até três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, halo, e amino, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, e alquilsulfonilo.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alcenilo, C₂-C₄-alcinilo, amino, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₃-C₆-carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros, em que:

(a) o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, e alquilsulfonilo,

(b) o C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alcenilo, e C₂-C₄-alcinilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, hidroxí, alquiloxi, e trimetilsililo, e

(c) o C₃-C₆-carbociclilo e heterociclilo de 5-6 membros opcionalmente encontram-se substituídos com até três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, halo, e amino, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, e alquilsulfonilo.

Em algumas concretizações, **R⁴** é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C₁-C₄-alquilo, C₃-C₆-carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros, em que:

(a) o C₁-C₄-alquilo opcionalmente encontra-se substituído com até três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, hidroxí, alquiloxi, e trimetilsililo, e

(b) o C₃-C₆-carbociclilo e heterociclilo de 5-6 membros opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, halo, e alquilsulfonilamino.

Em algumas concretizações, **R⁴** é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C₁-C₄-alquilo, C₃-C₆-carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros, em que:

(a) o C₁-C₄-alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de

modo independente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, hidroxí, alquiloxi, e trimetilsililo, e

(b) o C₃-C₆-carbociclilo e o heterociclilo de 5-6 membros opcionalmente encontram-se substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquilo, halo, e alquilsulfonilamino.

Em algumas concretizações, R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em C₁-C₄-alquilo, C₃-C₆-carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros, em que:

(a) o C₁-C₄-alquilo opcionalmente encontra-se substituído com até três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, hidroxí, alquiloxi, e trimetilsililo, e

(b) o C₃-C₆-carbociclilo e heterociclilo de 5-6 membros opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, halo e alquilsulfonilamino.

Em algumas concretizações, R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, *terc*-butilo, C₃-C₆-carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros, em que:

o C₃-C₆-carbociclilo e heterociclilo de 5-6 membros opcionalmente encontram-se substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquilo, halo, e alquilsulfonilamino.

Em algumas concretizações, R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em *terc*-butilo, C₃-C₆-carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros, em que:

o carbociclilo C₃-C₆ e heterociclilo de 5-6 membros opcionalmente encontram-se substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquilo, halo, e alquilsulfonilamino.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, haloalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alquiloalquilo, trimetilsililalquilino, alquilcarbociclilo, carbociclilo, alquil-heterociclilo, heterociclilo, halocarbociclilo, alquilsulfonilamino e alquilsulfonilo.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, alcenilo, alcinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, amino, aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo e heterociclilo.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_4 -alcenilo, C_2 - C_4 -alcinilo, amino, C_1 - C_4 -alquilsulfonilo, C_3 - C_6 -carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros. Em algumas dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_4 -alcenilo, C_2 - C_4 -alcinilo, amino, C_1 - C_4 -alquilsulfonilo, C_6 -carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros. Em outras dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_4 -alcenilo, C_2 - C_4 -alcinilo, amino, C_1 - C_4 -alquilsulfonilo, fenilo e heteroarilo de 5-6 membros.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_4 -alcenilo, C_2 - C_4 -alcinilo, amino, C_1 - C_4 -alquilsulfonilo, C_3 - C_6 -carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros. Em algumas dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_4 -alcenilo, C_2 - C_4 -alcinilo, amino, C_1 - C_4 -alquilsulfonilo, C_6 -carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros. Em outras dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_4 -alcenilo, C_2 - C_4 -alcinilo, amino, C_1 - C_4 -alquilsulfonilo, fenilo e heteroarilo de 5-6 membros.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_6 -carbociclilo e heterociclilo de 5-6 membros. Em algumas dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C_1 - C_4 -alquilo, C_6 -carbociclilo, e heterociclilo de 5-6

membros. Em outras dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C_1 - C_4 -alquilo, fenilo e heteroarilo de 5-6 membros.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_6 -carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros. Em algumas dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1 - C_4 -alquilo, C_6 -carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros. Em outras dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1 - C_4 -alquilo, fenilo, e heteroarilo de 5-6 membros.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, *terc*-butilo, C_3 - C_6 -carbociclilo, e heterociclilo de 5-5 membros. Em algumas dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, *terc*-butilo, carbociclilo C_6 , e heterociclilo de 5-6 membros. Em outras dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, *terc*-butilo, fenilo, e heteroarilo de 5-6 membros.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em *terc*-butilo, C_3 - C_6 -carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros. Em algumas dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em *terc*-butilo, carbociclilo C_6 , e heterociclilo de 5-6 membros. Em outras dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em *terc*-butilo, fenilo, e heteroarilo de 5-6 membros.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_3 - C_6 -carbociclilo e heterociclilo de 5-6 membros. Em algumas dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_6 -carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros. Em outras dessas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em fenilo e heteroarilo de 5-6 membros.

Carbociclicos adequados para as concretizações supra incluem, por exemplo, ciclopropilo e fenilo.

Heterociclos adequados para as concretizações supra incluem, por exemplo, furanilo, tienilo, e piridinilo.

Em algumas concretizações, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, e alquiloxi.

Em algumas concretizações, R^4 é alquilo.

Em algumas concretizações, R^4 é *terc*-butilo.

B5. Substituente R^5 .

R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, alquilsulfoniloxi, carbociclilsulfoniloxi, haloalquilsulfoniloxi e halo:

Em algumas concretizações, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, alquiloxi e halo. Em algumas dessas concretizações, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, alquiloxi e flúor. Em outras dessas concretizações, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, alquiloxi e flúor. Em ainda outras dessas concretizações, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, alquiloxi e cloro. Em ainda outras dessas concretizações, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, alquiloxi e bromo. Em outras dessas concretizações, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, alquiloxi e iodo.

Em algumas concretizações, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, metoxi e halo. Em algumas dessas concretizações, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, metoxi e flúor. Em outras dessas concretizações, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, metoxi e cloro. Em ainda outras dessas concretizações, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, metoxi e bromo. Em outras dessas concretizações, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, metoxi e iodo.

Em algumas concretizações, R^5 é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxil e alcoxil. Em algumas dessas concretizações, R^5 é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxil, metoxil e etoxil.

Em algumas concretizações, R^5 é hidrogénio.

Em algumas concretizações, R^5 é hidroxil.

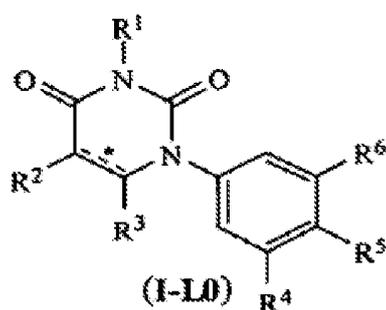
Em algumas concretizações, R^5 é alcoxil.

Em algumas concretizações, R^5 é metoxil.

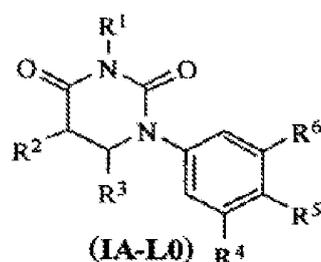
Em algumas concretizações, R^5 é etoxil.

B6. Substituente L.

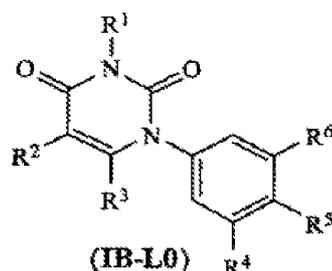
L é uma ligação, e os compostos de fórmula I correspondem em estrutura à fórmula I-L0:



Em alguns dessas concretizações, os compostos correspondem à fórmula seguinte (ou seja, fórmula IA-L0):



Em outras dessas concretizações, os compostos correspondem à fórmula seguinte (ou seja, fórmula **IB-L0**):



B7. Substituente R⁶.

Em algumas concretizações, **R⁶** é selecionado a partir do grupo que consiste em carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos, em que cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em **R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J** e **R^K**.

Em algumas dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e o heterociclilo de 2 anéis fundidos não estão substituídos.

Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em **R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J**, e **R^K**. Em algumas dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em **R^E, R^F, R^I, R^J** e **R^K**. Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em **R^E, R^F** e **R^J**. Em ainda outra dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em **R^F** e **R^J**. Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com **R^J**.

Em ainda outra dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , e R^K . Em algumas dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^I , R^J , e R^K . Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , e R^J . Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^F e R^J .

Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , e R^K . Em algumas dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^I , R^J , e R^K . Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , e R^J . Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^F e R^J .

Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com um, dois, ou três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , e R^K . Em algumas dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com um, dois, ou três substituintes selecionados de modo

independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^I , R^J , e R^K . Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com um, dois, ou três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F e R^J . Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos encontram-se substituídos com um, dois, ou três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^F e R^J .

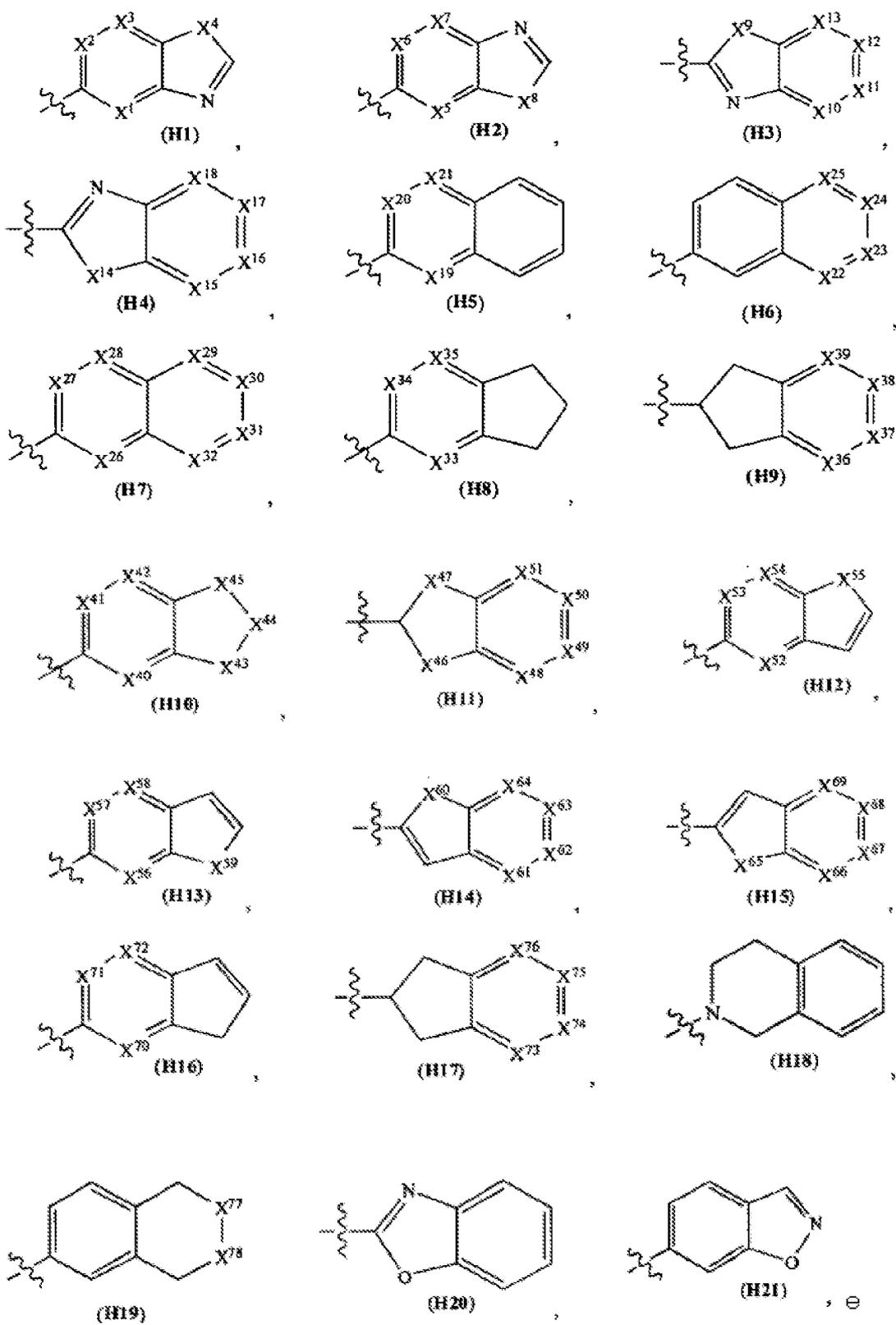
Em algumas concretizações, R^6 é carbociclilo de 2 anéis fundidos opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em algumas dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos não se encontra substituído. Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos encontra-se substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda outra dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos encontra-se substituído com dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos encontra-se substituído com três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos encontra-se substituído com um, dois, ou três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K .

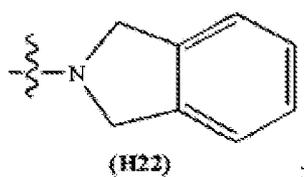
Em algumas concretizações, R^6 é heterociclilo de 2 anéis fundidos opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em algumas dessas concretizações, o heterociclilo de 2 anéis fundidos não se encontra substituído. Em outras dessas concretizações, o heterociclilo de 2 anéis fundidos encontra-se substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em ainda outra dessas concretizações, o heterociclilo de 2 anéis fundidos encontra-se substituído com dois substituintes selecionados de modo independente a

partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em outras dessas concretizações, o heterociclilo de 2 anéis fundidos encontra-se substituído com três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K . Em outras dessas concretizações, o heterociclilo de 2 anéis fundidos encontra-se substituído com um, dois, ou três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J e R^K .

Em algumas das concretizações anteriores, o carbociclilo de 2 anéis fundidos opcionalmente substituído é selecionado a partir do grupo que consiste em naftalenilo, dihidronaftalenilo, tetra-hidronaftalenilo, hexa-hidronaftalenilo, octa-hidronaftalenilo, deca-hidronaftalenilo, indenilo, di-hidroindenilo, hexa-hidroindenilo, octa-hidroindenilo, pentalenilo, octa-hidropentalenilo, e hexa-hidropentalenilo. Em algumas dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos opcionalmente substituído é selecionado a partir do grupo que consiste em naftalenilo e di-hidroindenilo. Em algumas dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos opcionalmente substituído é naftalenilo. Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos opcionalmente substituído é di-hidroindenilo. Em outras dessas concretizações, o carbociclilo de 2 anéis fundidos opcionalmente substituído é indenilo.

Em algumas das concretizações anteriores, o heterociclilo de 2 anéis fundidos opcionalmente substituído é selecionado a partir do grupo que consiste em





X¹, **X²** e **X³** são selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em N e C(H);

X⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em N(H), O e S;

X⁵, **X⁶**, e **X⁷** são selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em N e C(H);

X⁸ é selecionado a partir do grupo que consiste em N(H), O e S;

X⁹ é selecionado a partir do grupo que consiste em N(H), O e S;

X¹⁰, **X¹¹**, **X¹²** e **X¹³** são selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em N e C(H);

X¹⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em N(H), O, e S;

X¹⁵, **X¹⁶**, **X¹⁷** e **X¹⁸** são selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em N e C(H);

um ou mais de **X¹⁹**, **X²⁰** e **X²¹** é N e o(s) restante(s) é/são C(H);

um ou mais de **X²²**, **X²³**, **X²⁴** e **X²⁵** é N e o(s) restante(s) é/são C(H);

um ou mais de **X²⁶**, **X²⁷** e **X²⁸** é N e o(s) restante(s) é/são C(H);

um ou mais de **X²⁹**, **X³⁰**, **X³¹** e **X³²** é N e o(s) restante(s) é/são C(H);

um ou mais de **X³³**, **X³⁴** e **X³⁵** é N e o(s) restante(s) é/são C(H);

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

\mathbf{X}^{40} , \mathbf{X}^{41} e \mathbf{X}^{42} são selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em N e C(H);

um de \mathbf{X}^{43} , \mathbf{X}^{44} e \mathbf{X}^{45} é selecionado a partir do grupo que consiste em N(H), O e S e os restantes dois são C(H)₂;

um de \mathbf{X}^{46} e \mathbf{X}^{47} é selecionado a partir do grupo que consiste em N(H), O e S e o outro é C(H)₂;

\mathbf{X}^{48} , \mathbf{X}^{49} , \mathbf{X}^{50} e \mathbf{X}^{51} são selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em N e C(H);

\mathbf{X}^{52} , \mathbf{X}^{53} e \mathbf{X}^{54} são selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em N e C(H);

\mathbf{X}^{55} é selecionado a partir do grupo que consiste em N(H), O e S;

\mathbf{X}^{56} , \mathbf{X}^{57} e \mathbf{X}^{58} são selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em N e C(H);

\mathbf{X}^{59} é selecionado a partir do grupo que consiste em N(H), O, e S;

\mathbf{X}^{60} é selecionado a partir do grupo que consiste em N(H), O, e S;

\mathbf{X}^{61} , \mathbf{X}^{62} , \mathbf{X}^{63} e \mathbf{X}^{64} são selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em N e C(H);

\mathbf{X}^{65} é selecionado a partir do grupo que consiste em N(H), O e S;

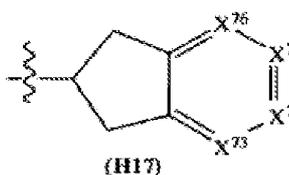
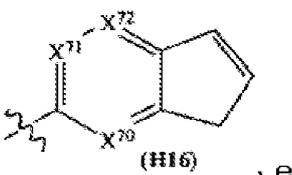
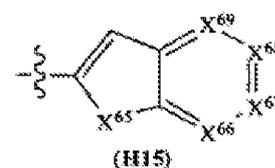
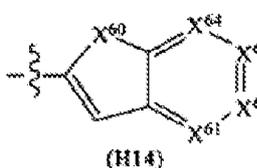
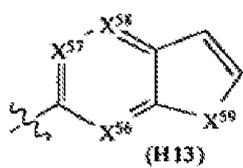
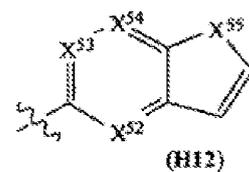
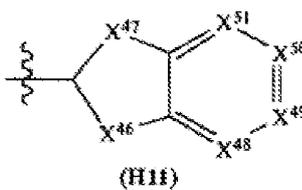
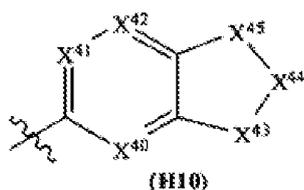
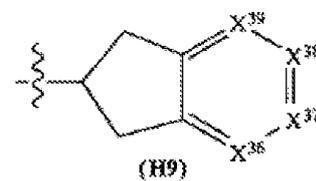
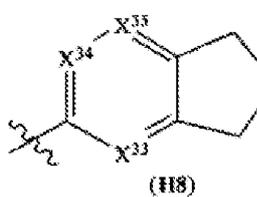
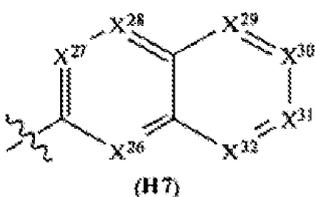
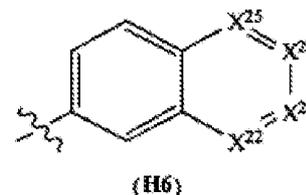
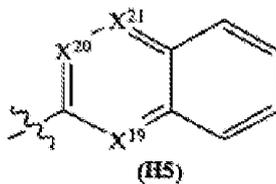
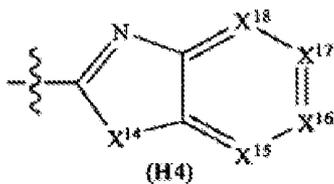
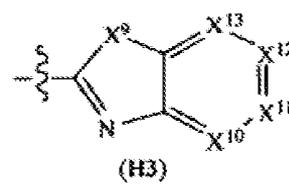
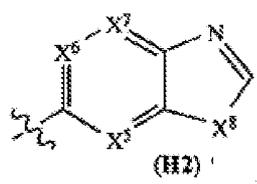
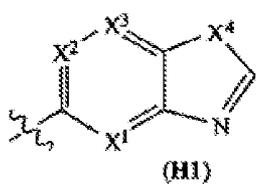
\mathbf{X}^{66} , \mathbf{X}^{67} , \mathbf{X}^{68} e \mathbf{X}^{69} são selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em N e C(H);

um ou mais de \mathbf{X}^{70} , \mathbf{X}^{71} e \mathbf{X}^{72} é N e o(s) restante(s) é/são C(H);

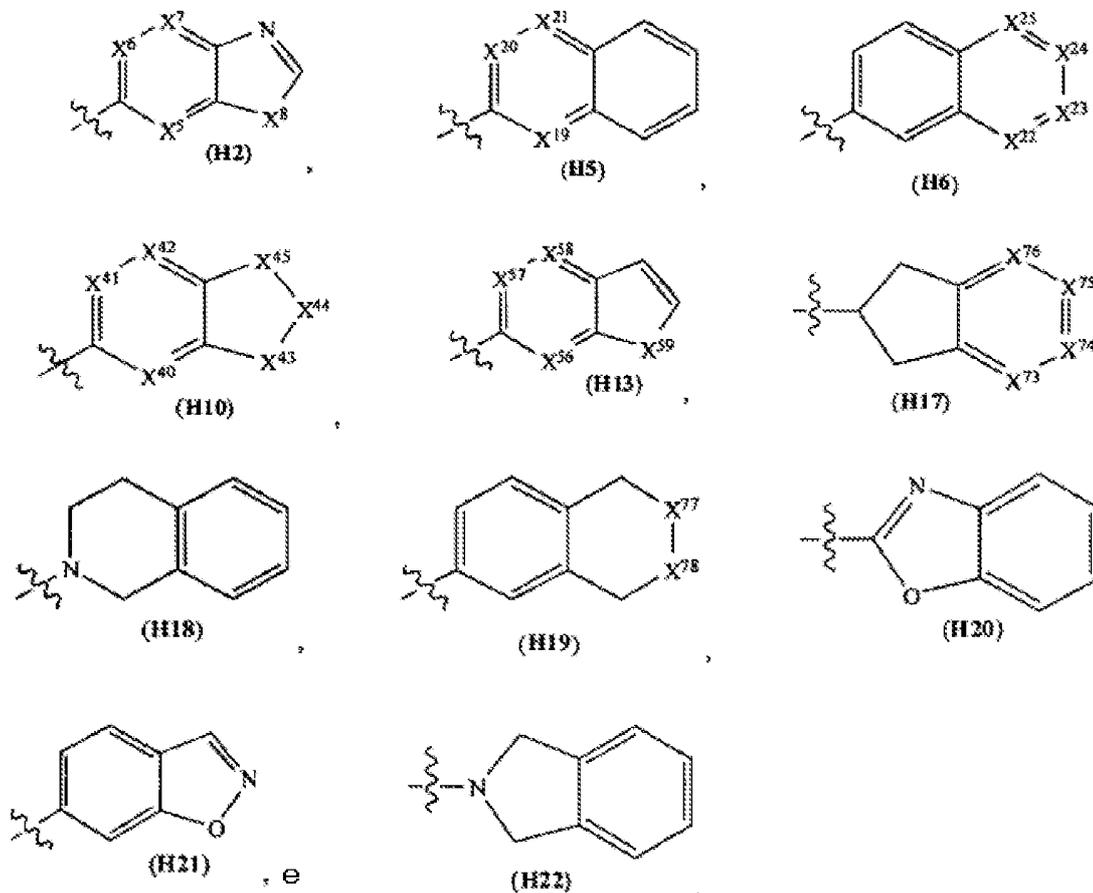
um ou mais de X^{73} , X^{74} , X^{75} e X^{76} é N e o(s) restante(s) é/são C(H); e

um de X^{77} e X^{78} é N(H), e o que resta é C(H)₂.

Em algumas das concretizações anteriores, o heterociclilo de 2 anéis fundidos opcionalmente substituído é selecionado a partir do grupo que consiste em:



Em algumas das concretizações anteriores, o heterociclilo de 2 anéis fundidos opcionalmente substituído é selecionado a partir do grupo que consiste em:



Em algumas das concretizações anteriores, **X¹**, **X²** e **X³** são C(H).

Em algumas das concretizações anteriores, **X⁵**, **X⁶** e **X⁷** são C(H).

Em algumas das concretizações anteriores, **X¹⁰**, **X¹¹**, **X¹²** e **X¹³** são C(H).

Em algumas das concretizações anteriores, **X¹⁵**, **X¹⁶**, **X¹⁷** e **X¹⁸** são C(H).

Em algumas das concretizações anteriores, um de **X¹⁹**, **X²⁰** e **X²¹** é N.

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

Em algumas das concretizações anteriores, um de X^{26} , X^{27} e X^{28} é N e um de X^{29} , X^{30} , X^{31} e X^{32} é N.

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

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

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

Em algumas das concretizações anteriores, X^{56} , X^{57} e X^{58} são C(H).

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

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

Em algumas das concretizações anteriores, um ou mais de X^{70} , X^{71} e X^{72} é N e o(s) restantes é/são C(H).

Em algumas das concretizações anteriores, um ou mais de X^{73} , X^{74} , X^{75} e X^{76} é N e o(s) restantes é/são C(H).

B8. *Substituente R^E .*

Cada R^E é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, nitro, hidroxí, oxo, carboxi, ciano, amino, imino, azido, e aldeído, em que o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo.

Em algumas concretizações, cada R^E é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, nitro,

hidroxi, oxo, carboxi, amino, imino, e aldeído, em que o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois alquilos selecionados de modo independente.

Em algumas concretizações, cada R^E é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, nitro, hidroxi, oxo, carboxi, amino, imino, aldeído, e alquilamino.

Em algumas concretizações, cada R^E é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em cloro, flúor, nitro, hidroxi, oxo, carboxi, amino, imino, aldeído, e alquilamino.

Em algumas concretizações, cada R^E é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, nitro, hidroxi, oxo, carboxi, ciano, amino, imino, e azido. Em algumas dessas concretizações, cada R^E é halo. Em outras dessas concretizações, cada R^E é nitro. Em ainda outras dessas concretizações, cada R^E é hidroxi. Em ainda outras dessas concretizações, cada R^E é oxo. Em ainda outras dessas concretizações, cada R^E é carboxi. Em ainda outras dessas concretizações, cada R^E é ciano. Em ainda outras dessas concretizações, cada R^E é amino. Em outras dessas concretizações, cada R^E é imino. Em ainda outras dessas concretizações, cada R^E é azido.

Em algumas concretizações, cada R^E é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, nitro, hidroxi, oxo, carboxi, ciano, amino, e imino.

B9. Substituente R^F .

Cada R^F é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxi, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi,

alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, imino, aminossulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo, e heterociclilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, alcinilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxí, e alquiloxi, em que:

a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo.

Em algumas concretizações, cada R^F é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, imino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, alcinilsulfonilo, e alquilsulfonilamino, em que:

a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo.

Em algumas das concretizações anteriores, cada R^F é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcinilo, e alcinilo, em que tais substituintes não se encontram substituídos.

Em algumas concretizações, cada R^F é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo, em que:

Cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, imino, nitro, oxo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, imino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alquilsulfonilo, e alquilsulfonilamino, em que:

a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente encontra-se substituída com alquilo.

Em algumas concretizações, cada R^F é um alquilo selecionado de modo independente opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, imino, nitro, oxo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, imino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alquilsulfonilo, e alquilsulfonilamino, em que:

a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente encontra-se substituída com alquilo.

Em algumas concretizações, cada R^F é um alquilo selecionado de modo independente opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, amino, imino, e aminossulfonilo, em que:

o amino, imino, e aminossulfonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alquilsulfonilo, e alquilsulfonilamino.

Em algumas concretizações, cada R^F é um alquilo selecionado de modo independente opcionalmente substituído com amino, em que o amino opcionalmente encontra-se substituído com alquilsulfonilo.

Em algumas concretizações, cada R^F é um alquilo selecionado de modo independente substituído com amino, em que o amino se encontra substituído com alquilsulfonilo. Em algumas dessas concretizações, cada R^F é metilsulfonilaminometilo.

Em algumas concretizações, cada R^F é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um, dois, ou três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxil, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxycarbonilo, alceniloxycarbonilo, alciniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo.

Em algumas concretizações, cada R^F é alquilo selecionado de modo independente substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxil, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxycarbonilo, alceniloxycarbonilo, alciniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi,

alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo.

B10. *Substituente R^G.*

Cada R^G é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilo e heterociclilo, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxi-carbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, e alcinilsulfonilo.

Em algumas das concretizações anteriores, cada R^G é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilo e heterociclilo, em que tais substituintes não se encontram substituídos.

Em algumas concretizações, cada R^G é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilo e heterociclilo, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquilsulfonilo.

Em algumas das concretizações anteriores, o carbociclilo é C₃-C₆-carbociclilo.

Em algumas das concretizações anteriores, o heterociclilo é heterociclilo de 5-6 membros.

B11. Substituente R^H.

Cada R^H é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, alquilsulfoniloxi, alcenilsulfoniloxi, e alcinilsulfoniloxi, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, e alcinilsulfonilo.

Em algumas das concretizações anteriores, cada R^H é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, alquilsulfoniloxi, alcenilsulfoniloxi, e alcinilsulfoniloxi, em que tais substituintes não se encontram substituídos.

Em algumas concretizações, cada R^H é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquiloxi e alquilsulfoniloxi, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquilsulfonilo.

Em algumas concretizações, cada R^H é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquiloxi e alquilsulfoniloxi, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquilsulfonilo.

Em algumas concretizações, cada R^H é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquiloxi e alquilsulfoniloxi, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de

modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano, e aminocarbonilo.

Em algumas concretizações, cada R^H é alquiloxi selecionado de modo independente.

Em algumas concretizações, cada R^H é alquilsulfoniloxi selecionado de modo independente.

B12. Substituente R^I

Cada R^I é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, alcinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilcarbonilo, e heterociclilcarbonilo, em que:

(a) o alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, e alcinilcarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, e

(b) o aminocarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, e alquilsulfonilamino, em que:

o carbociclilo e heterociclilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, alquilo, e oxo.

Em algumas concretizações, cada R^I é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, alcinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclicarbonilo, e heterociclicarbonilo, em que tais substituintes não se encontram substituídos.

Em algumas concretizações, cada R^I é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclicarbonilo, e heterociclicarbonilo, em que:

(a) o alquilcarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxil, halo, amino, nitro, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, e aminocarbonilo, e

(b) o aminocarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo, e alquilsulfonilamino.

Em algumas concretizações, cada R^I é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilo e aminocarbonilo, em que:

o aminocarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo, e alquilsulfonilamino.

Em algumas concretizações, cada R^I é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, alcinilcarbonilo, e aminocarbonilo, em que:

(a) o alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, e alcinilcarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxil, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo,

alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo,
alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi,
alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi,
carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, e

(b) o aminocarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, e alquilsulfonilamino.

Em algumas das concretizações anteriores, cada R^I é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, alcinilocarbonilo, e aminocarbonilo, em que tais substituintes não se encontram substituídos.

Em algumas concretizações, cada R^I é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilo e aminocarbonilo, em que:

(a) o alquilcarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, e

(b) o aminocarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquilsulfonilamino.

Em algumas concretizações, cada R^I é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilo e aminocarbonilo, em que:

(a) o alquilcarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, oxo,

aminossulfonilo, alquilocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano, e aminocarbonilo, e

(b) o aminocarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquilsulfonilamino.

Em algumas concretizações, cada R^I é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilo e aminocarbonilo, em que:

o alquilcarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquilocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo.

Em algumas concretizações, cada R^I é alquilcarbonilo selecionado de modo independente.

Em algumas concretizações, cada R^I é aminocarbonilo selecionado de modo independente.

B13. Substituente R^J .

Cada R^J é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alcenilcarbonilamino, alcinilcarbonilamino, alquilocarbonilamino, alceniloxicarbonilamino, alciniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alcenilsulfonilamino, alcinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilocarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alcenilsulfonilaminoimino, e alcinilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo,

alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, alcinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente encontram-se substituídas com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, carboxi, hidroxil, alquiloxi, alceniloxil, alciniloxil, halo, nitro, ciano, azido, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo,

(b) a porção alquilo, alcenilo, e alcinilo de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxil, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxil, hidroxil, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxil, e alciniloxil, em que:

o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxil;

(c) as porções carbociclilo e heterociclilo de tais substituintes opcionalmente encontram-se substituídas com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo,

alcenilo, alcinilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, halo, nitro, ciano, azido, e amino, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes seleccionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo.

Em algumas concretizações, cada R^J é seleccionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alcenilcarbonilamino, alcinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alceniloxicarbonilamino, alciniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alcenilsulfonilamino, alcinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alcenilsulfonilaminoimino, e alcinilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte seleccionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, alcinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente encontram-se substituídas com um ou mais substituintes seleccionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, halo, nitro, ciano, azido, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes seleccionados de modo independente a

partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo,

(b) a porção alquilo, alcenilo, e alcinilo de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino, alquilocarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxil, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, e alciniloxi, em que:

o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxil;

(c) as porções carbociclilo e heterociclilo de tais substituintes opcionalmente encontram-se substituídas com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, alcinilo, carboxi, hidroxil, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, halo, nitro, ciano, azido, e amino, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo; e

Em algumas das concretizações anteriores, cada R^J é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclisulfonilamino, heterociclisulfonilamino, alquilcarbonilamino, alcenilcarbonilamino, alcinilcarbonilamino, alquilocarbonilamino, alceniloxi-carbonilamino, alciniloxi-carbonilamino, alquilsulfonilamino, alcenilsulfonilamino, alcinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alcenilsulfonilaminoimino, e alcinilsulfonilaminoimino, em que tais substituintes não se encontram substituídos.

Em algumas concretizações, cada R^J é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, aminocarbonilamino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxil, alquiloalquilo, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alquiloalquilo, e alquiloalquilo,

(b) a porção alquilo de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquilo, alquiloalquilo, hidroxil, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

a porção amino opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquiloalquilo, em que:

o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxí;

(c) as porções carbociclilo e heterociclilo de tais substituintes opcionalmente encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, e amino, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente alquilo.

Em algumas concretizações, cada RJ é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo,

(b) a porção alquilo de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

a porção amino opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquiloxi, em que:

o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxí;

(c) as porções carbociclilo e heterociclilo de tais substituintes opcionalmente encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, e amino, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente alquilo.

Em algumas concretizações, cada R^J é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclisulfonilamino, heterociclisulfonilamino, alquilsulfonilamino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

a porção amino de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente

encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo.

Em algumas concretizações, cada R^J é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

a porção alquilo do alquilsulfonilamino e alquilsulfonilaminoimino opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquiloxi, em que:

o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxí.

Em algumas concretizações, cada R^J é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

as porções carbociclilo e heterociclilo de tais substituintes opcionalmente encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, e amino.

Em algumas concretizações, cada R^J é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilsulfonilamino e heterociclilsulfonilamino, em que:

as porções carbociclilo e heterociclilo de tais substituintes opcionalmente encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, e amino.

Em algumas concretizações, cada R^J é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilsulfonilamino, alcenilsulfonilamino, alcinilsulfonilamino e alquilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloalquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo,

(b) a porção alquilo, alcenilo, e alcinilo de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi,

halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquiloxi, em que:

o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxí.

Em algumas concretizações, cada R^J é um alquilsulfonilamino selecionado de modo independente, em que:

(a) a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo,

(b) a porção alquilo do alquilsulfonilamino opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino,

alquilocarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquiloxi, em que:

o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxí.

Em algumas concretizações, cada R^J é um alquilsulfonilamino selecionado de modo independente, em que:

a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilocarbonilo, alquiloalquilocarbonilo, alquilcarboniloalquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo.

Em algumas concretizações, cada R^J é um alquilsulfonilamino selecionado de modo independente, em que:

a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado

de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloخالquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, e alquilsulfonilo.

Em algumas concretizações, cada R^J é um alquilsulfonilamino selecionado de modo independente, em que:

a porção alquilo do alquilsulfonilamino opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquiloxi, em que:

o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxí.

Em algumas concretizações, cada R^J é um alquilsulfonilamino selecionado de modo independente, em que:

a porção alquilo do alquilsulfonilamino opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano.

Em algumas concretizações, cada R^J é um alquilsulfonilamino selecionado de modo independente. Em algumas dessas concretizações, cada R^J é metilsulfonilamino.

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

(a) a porção amino do alquilsulfonilaminoimino opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxil, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo,

(b) a porção alquilo do alquilsulfonilaminoimino opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxil, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquiloxi, em que:

o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxil.

Em algumas concretizações, cada R^J é um alquilsulfonilaminoimino selecionado de modo independente, em que:

a porção amino do alquilsulfonilaminoimino opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxí, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo.

Em algumas concretizações, cada R^J é um alquilsulfonilaminoimino selecionado de modo independente, em que:

a porção amino do alquilsulfonilaminoimino opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, e alquilsulfonilo.

Em algumas concretizações, cada R^J é um alquilsulfonilaminoimino selecionado de modo independente, em que:

a porção alquilo do alquilsulfonilaminoimino opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquiloxi, em que:

o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxí.

Em algumas concretizações, cada R^J é um alquilsulfonilaminoimino selecionado de modo independente, em que:

a porção alquilo do alquilsulfonilaminoimino opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano.

Em algumas concretizações, cada R^J é um alquilsulfonilaminoimino selecionado de modo independente. Em algumas dessas concretizações, R^J é metilsulfonilaminoimino.

Em algumas concretizações, cada R^J é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilamino e alquiloxicarbonilamino, em que:

A porção alquilo de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxí, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano.

B14. Substituente R^K .

Cada R^K é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em aminossulfonilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, e alcinilsulfonilo, em que:

(a) o alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, e alcinilsulfonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou mais substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo; e

(b) o aminossulfonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo.

Em algumas das concretizações anteriores, cada R^K é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em aminossulfonilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, e alcinilsulfonilo, em que tais substituintes não se encontram substituídos.

Em algumas concretizações, cada R^K é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em aminossulfonilo e alquilsulfonilo, em que:

(a) o alquilsulfonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, oxo,

aminossulfonilo, alquilocarbonilo, alquilcarbonilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo; e

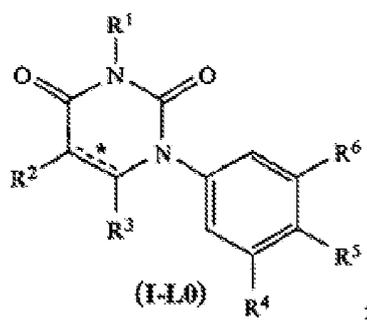
(b) o aminossulfonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes seleccionados de modo independente alquilo.

Em algumas concretizações, cada R^K é seleccionado de modo independente a partir do grupo que consiste em aminossulfonilo e alquilsulfonilo.

C. Concretizações de Compostos de Fórmula I.

Foram anteriormente discutidas várias concretizações dos substituintes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L , R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , e R^K . Estas concretizações dos substituintes podem ser combinadas para formar várias concretizações dos compostos de fórmula I. Todas as concretizações dos compostos de fórmula I formadas através da combinação das concretizações dos substituintes anteriormente discutidas encontram-se no âmbito do invento da Requerente e são adiante proporcionadas algumas concretizações ilustrativas dos compostos de fórmula I

Em algumas concretizações, os compostos de fórmula I correspondem em estrutura à fórmula I-L0:



*
é seleccionado a partir do grupo que consiste em ligação simples carbono-carbono e ligação dupla carbono-carbono;

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e metilo;

R² é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e halo;

R³ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e halo;

R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em C₁-C₄-alquilo, C₃-C₆-carbociclilo, e heterociclilo de 5-6 membros, em que:

(a) o C₁-C₄-alquilo opcionalmente encontra-se substituído com até três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, hidroxí, alquiloxi, e trimetilsililo, e

(b) o C₃-C₆-carbociclilo e o heterociclilo de 5-6 membros opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, halo, e alquilsulfonilamino;

R⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, alquiloxi, e halo;

R⁶ é selecionado a partir do grupo que consiste em heterociclilo de 2 anéis fundidos e carbociclilo de 2 anéis fundidos, em que cada um desses substituintes se encontra substituído com um, dois ou três substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em **R^E**, **R^F**, **R^I**, **R^J**, e **R^K**;

cada **R^E** é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em cloro, flúor, nitro, hidroxí, oxo, carboxi, amino, imino, aldeído, e alquilamino;

cada **R^F** é um alquilo selecionado de modo independente opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, amino, imino, e aminossulfonilo, em que:

o amino, imino, e aminossulfonilo opcionalmente encontram-se substituídos com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alquilsulfonilo, e alquilsulfonilamino;

cada R^I é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilcarbonilo e aminocarbonilo, em que:

o aminocarbonilo opcionalmente encontra-se substituído com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo, e alquilsulfonilamino;

cada R^J é selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilsulfonilamino, alcenilsulfonilamino, alcinilsulfonilamino, e alquilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um substituinte selecionado de modo independente a partir do grupo que consiste em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquilo, alquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente encontram-se substituídas com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, carboxi, hidroxil, alquiloalquilo, halo, nitro, ciano, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes selecionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, e alcinilo,

(b) a porção alquilo, alcenilo, e alcinilo de tais substituintes opcionalmente encontra-se substituída com um ou dois substituintes seleccionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, halo, oxo, amino, alquilocarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxil, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

o amino opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes seleccionados de modo independente a partir do grupo que consiste em alquilo e alquiloxi, em que:

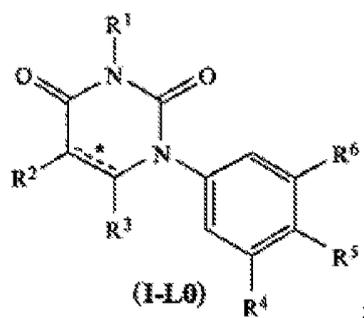
o alquilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou mais hidroxil; e

cada R^k é seleccionado de modo independente a partir do grupo que consiste em aminossulfonilo e alquilsulfonilo, em que:

(a) o alquilsulfonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes seleccionados de modo independente a partir do grupo que consiste em carboxi, hidroxil, halo, amino, nitro, oxo, aminossulfonilo, alquilocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo; e

(b) o aminossulfonilo opcionalmente encontra-se substituído com um ou dois substituintes seleccionados de modo independente alquilo.

Em algumas concretizações, os compostos de fórmula **I** correspondem em estrutura à fórmula **I-L0**:



~~_____~~^{*} é selecionado a partir do grupo que consiste em ligação simples carbono-carbono e ligação dupla carbono-carbono;

R^1 é hidrogénio;

R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio e halo;

R^3 é hidrogénio;

R^4 é *terc*-butilo;

R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxí, metoxi, e halo;

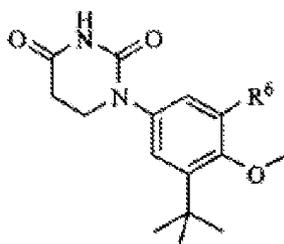
R^6 é um carbociclilo de e anéis fundidos selecionado a partir do grupo que consiste em naftalenilo, di-hidronaftalenilo, tetra-hidronaftalenilo, hexa-hidro-naftalenilo, octa-hidronaftalenilo, deca-hidronaftalenilo, indenilo, di-hidroindenilo, hexa-hidroindenilo, octa-hidroindenilo, pentalenilo, octa-hidropentalenilo, e hexa-hidropentalenilo, em que cada um desses substituintes se encontra substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em R^F e R^J ;

R^F é alquilsulfonilaminoalquilo; e

R^J é alquilsulfonilamino.

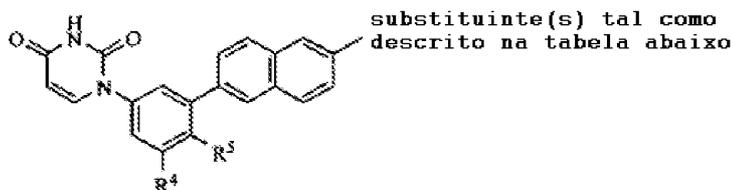
São apresentados adiante nas Tabelas 1-9 exemplos dos compostos de fórmula I (e seus sais). Os exemplos de síntese adiante proporcionam instruções de preparação passo a passo para alguns destes compostos. Os restantes compostos foram preparados utilizando a discussão do método geral de preparação, exemplos específicos de síntese adiante, e/ou a discussão ao longo deste pedido.

TABELA 1



composto	R ⁶	
	anel/estrutura anelar	substituente(s)
IA-L0-2.1	benzimidazol-2-ilo	-5-N(H) S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.2	benzotiazol-2-ilo	-6-N(H) S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.3	benzotiazol-2-ilo	---
IA-L0-2.4	benzotiazol-2-ilo	-5-N(H) S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.5	benzoxazol-2-ilo	-6-N(H) S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.6	benzoxazol-2-ilo	-6-NO ₂
IA-L0-2.7	benzoxazol-2-ilo	-5-NO ₂
IA-L0-2.8	benzoxazol-2-ilo	-5-N(H) S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.9	naftalen-2-ilo	-6-N(H) S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.10	benzimidazol-2-ilo	-5-N[S(O) ₂ CH ₃] ₂

TABELA 2



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

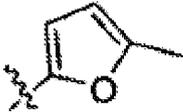
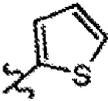
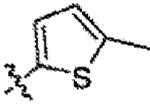
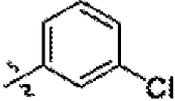
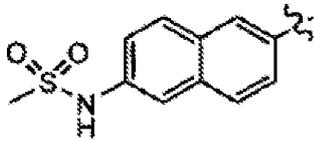
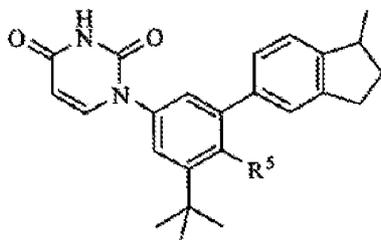
composto	R ⁴	R ⁵	substituente(s)
IB-L0-2.53		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.54	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ OH	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.56	-CF ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.57	-I	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.58		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.59	furan-2-ilo	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.60	-C(F)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

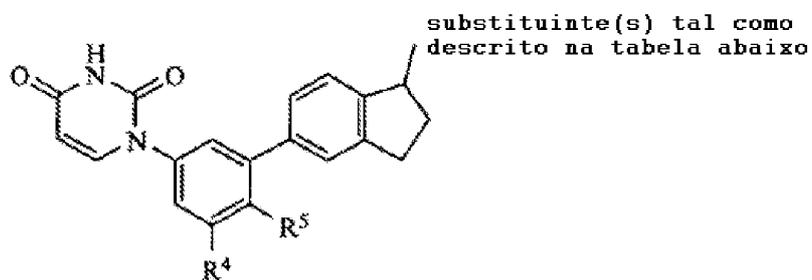
TABELA 3

substituinte(s) tal como
descrito na tabela abaixo



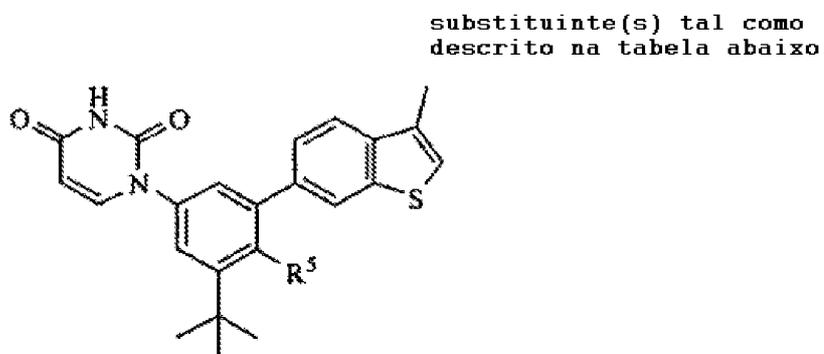
composto	R ⁵	substituintes (s)
IB-L0-2.4	-OCH ₃	=NN (H) S (O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.7	-H	=NN (H) S (O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.9	-OCH ₃	(S) -C (H) ₂ N (H) S (O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.10	-OCH ₃	(R) -F e -C (H) ₂ N (H) S (O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.12	-OCH ₃	-F e -C (H) ₂ N (H) S (O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.15	-OCH ₃	(R) -C (H) ₂ N (H) S (O)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

TABELA 4



composto	R ⁴	R ⁵	substituinte (s)
IB-L0-2.51		-OCH ₃	=NN (H) S (O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.55	furan-2-ilo	-OCH ₃	=NN (H) S (O) ₂ CH ₃

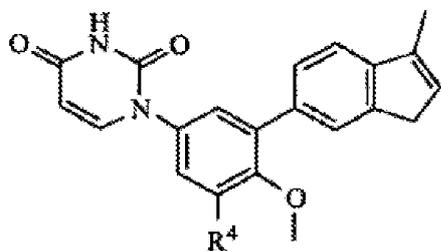
TABELA 5



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

TABELA 6

substituinte(s) tal como
descrito na tabela abaixo



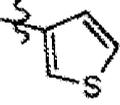
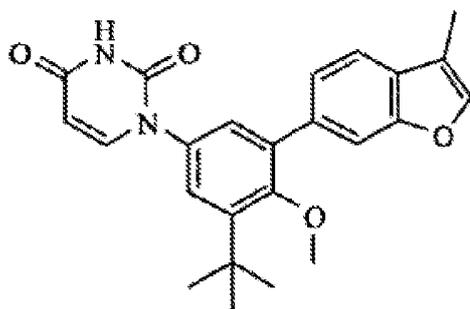
composto	R ⁴	substituinte(s)
IB-L0-2.13	-C(CH ₃) ₃	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.16	-C(CH ₃) ₃	-C(H) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.41	-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.62		-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.63		-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.65	furan-2-ilo	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.67	furan-3-ilo	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃

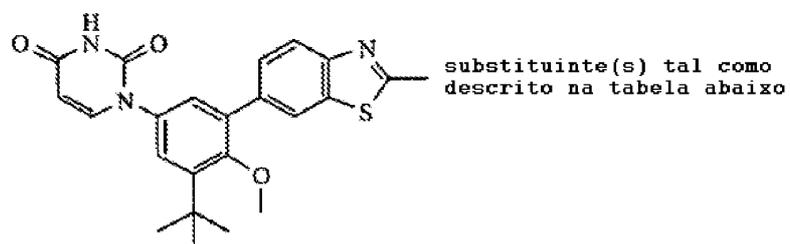
TABELA 7

substituinte(s) tal como
descrito na tabela abaixo



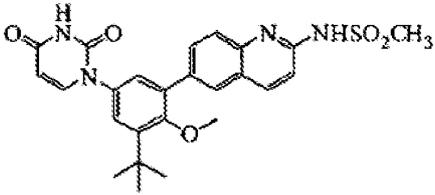
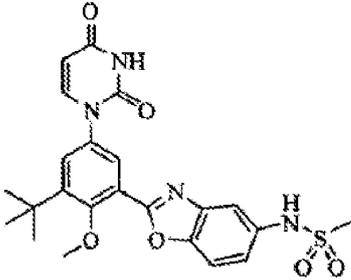
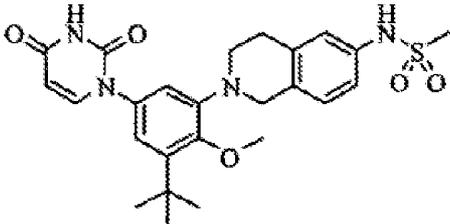
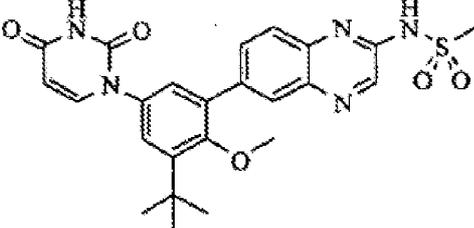
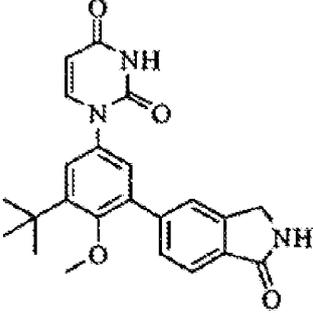
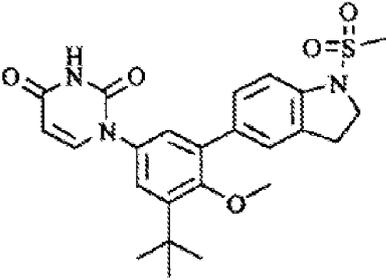
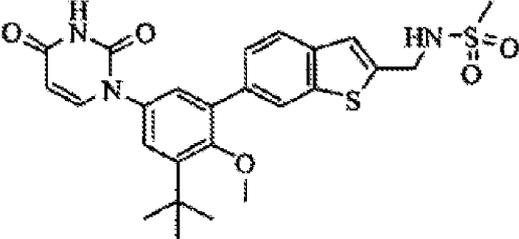
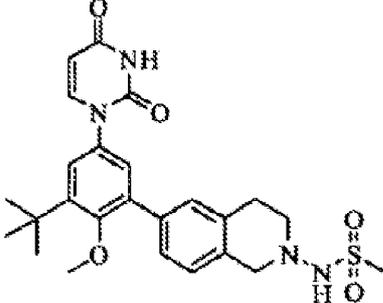
composto	substituinte(s)
IB-L0-2.18	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.42	-CH ₃

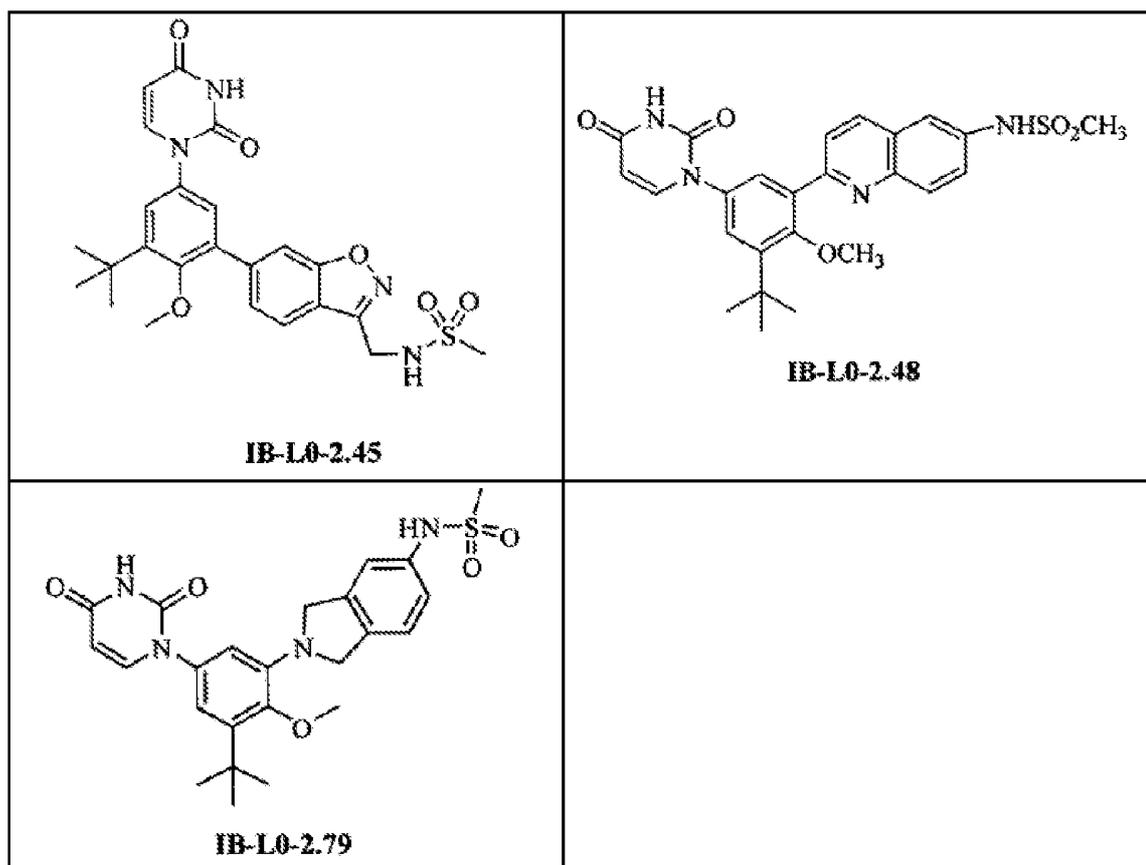
TABELA 8



composto	substituinte(s)
IB-L0-2.27	-NH ₂
IB-L0-2.28	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.33	-H
IB-L0-2.38	-Cl
IB-L0-2.39	-NH ₂
IB-L0-2.46	-N(H)C(H) ₂ C(H) ₂ CH ₃
IB-L0-2.47	
IB-L0-2.49	-N(H)C(O)CH ₃

TABELA 9

 <p>IB-L0-2.5</p>	 <p>IB-L0-2.6</p>
 <p>IB-L0-2.19</p>	 <p>IB-L0-2.26</p>
 <p>IB-L0-2.30</p>	 <p>IB-L0-2.32</p>
 <p>IB-L0-2.40</p>	 <p>IB-L0-2.43</p>



D. Isómeros.

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a todos os isómeros dos compostos de fórmula **I** (e seus sais) (ou seja, estruturais e estereoisómeros). Os isómeros estruturais incluem isómeros de cadeia e posição. Estereoisómeros incluem isómeros E/Z (ou seja isómeros no que diz respeito a uma ou mais ligações duplas), enantiómeros (ou seja, estereoisómeros que possuem configurações opostas em todos os centros estereogénicos), e diastereómeros (ou seja, estereoisómeros que possuem a mesma configuração em um ou mais centros estereogénicos, mas diferem em outros centros estereogénicos).

E. Sais.

O invento refere-se igualmente, em parte, a todos os sais dos compostos de fórmula **I**. Um sal de um composto pode ser vantajoso devido a uma ou mais propriedades do sal, tais como, por exemplo, melhor estabilidade farmacêutica em diferentes

temperaturas e humidades, ou uma solubilidade pretendida em água ou outros solventes. Quando um sal se destina a ser administrado a um paciente (em oposição a, por exemplo, uma utilização num contexto *in vitro*), o sal preferencialmente é farmacologicamente aceitável e/ou fisiologicamente compatível. O termo "farmacologicamente aceitável" é utilizado adjetivamente neste pedido de patente para significar que o substantivo modificado é apropriado para utilização como produto farmacêutico ou como parte de um produto farmacêutico. Sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais normalmente usados para formar sais de metais alcalinos e para formar sais de adição de ácidos livres ou bases livres. Em geral, estes sais tipicamente podem ser preparados através de meios convencionais fazendo reagir, por exemplo, o ácido ou base apropriado com um composto do invento.

Os sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou orgânico. Exemplos de ácidos inorgânicos frequentemente adequados incluem, ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, sulfúrico, carbónico e fosfórico. Ácidos orgânicos adequados geralmente incluem, por exemplo, classes de ácidos orgânicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos e sulfónicos. Exemplos específicos de ácidos orgânicos frequentemente adequados incluem acetato, trifluoroacetato, formato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, maleato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), etanossulfonato, benzenossulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanossulfonato, sulfanilato, ciclo-hexilaminossulfonato, ácido algénico, ácido beta-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glico-heptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalenossulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, e undecanoato.

Os sais de adição de bases farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I incluem, por exemplo, sais metálicos e sais orgânicos. Sais metálicos preferidos incluem sais de metais alcalinos (grupo Ia), sais de metais alcalino-terrosos (grupo IIa), e outros sais metálicos fisiologicamente aceitáveis. Tais sais podem ser obtidos a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco. Sais orgânicos preferidos podem ser obtidos a partir de aminas, tais como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Grupos contendo azoto básico podem ser quaternizados com agentes tais como halogenetos de alquilo inferior (C₁-C₆) (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo, propilo e butilo), sulfatos de dialquilo (por exemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo e diamilo), halogenetos de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e estearilo), halogenetos de arilalquilo (por exemplo, brometos de benzilo e fenetilo), e outros.

Em algumas concretizações, o sal é o sal sódico de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Em algumas concretizações, o sal é o sal monossódico de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Em algumas concretizações, o sal é o sal dissódico de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Em algumas concretizações, o sal é o sal potássico de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Em algumas concretizações, o sal é o sal monopotássico de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Em algumas concretizações, o sal é o sal de colina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Em algumas concretizações, o sal é o sal de monocolina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

F. Pureza.

Os compostos de fórmula I (e os seus sais) com qualquer nível de pureza (incluindo puro e substancialmente puro) encontram-se dentro do âmbito do invento da Requerente. O termo "substancialmente puro" em referência a um composto/sal/isómero, significa que a preparação/composição contendo o composto/sal/isómero contém mais de 90% em peso do composto/sal/isómero, preferencialmente mais de cerca de 95% em peso do composto/sal/isómero, preferencialmente mais de cerca de 97% em peso do composto/sal/isómero, e preferencialmente mais de 99% em peso do composto/sal/isómero.

G. Formas Cristalinas de Alguns Compostos e Sais Específicos do Invento.

G1. Formas Cristalinas de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.3**).

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a formas cristalinas de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.3**), nomeadamente o solvato, o hidrato e formas cristalinas livres de solvente discutidas adiante.

G1A. Solvatos de **IB-L0-2.3**.

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um solvato de etanol do composto **IB-L0-2.3**.

Em algumas concretizações, o solvato de etanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,3 \pm 0,2$,

9,7±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 19,2±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2 e 29,4±0,2 graus dois teta (2θ). Em algumas dessas concretizações, o solvato de etanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 19,2±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2 e 29,4±0,2 graus 2θ. Em outras dessas concretizações, o solvato de etanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 19,2±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2, e 29,4±0,2 graus 2θ.

Em algumas concretizações, o solvato de etanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,0±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 19,2±0,2, 19,4±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2 e 29,4±0,2 graus 2θ. Em algumas concretizações, o solvato de etanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,0±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 19,2±0,2, 19,4±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2 e 29,4±0,2 graus 2θ. Em outras concretizações, o solvato de etanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,0±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 19,2±0,2, 19,4±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2 e 29,4±0,2 graus 2θ.

Em algumas concretizações, o solvato de etanol possui um espectro de difração de raios X em pó substancialmente tal como representado na Figura 1. Os valores de 2θ para os picos na Figura 1 (e suas intensidades) são como se segue: 8,25 (54), 9,67 (74), 9,92 (63), 10,59 (21), 13,64 (49), 17,25 (40), 17,51 (20), 19,19 (66), 19,43 (100), 22,75 (19), 26,92 (25), e 29,39 (18).

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um solvato de acetonitrilo do composto **IB-L0-2.3**.

Em algumas concretizações, o solvato de acetonitrilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste

em $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ e $9,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o solvato de acetonitrilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ e $19,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o solvato de acetonitrilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ e $19,5\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o solvato de acetonitrilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ e $27,2\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o solvato de acetonitrilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ e $27,2\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o solvato de acetonitrilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ e $27,2\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o solvato de acetonitrilo possui um espectro de difração de raios X em pó substancialmente tal como representado na Figura 3. Os valores de 2θ para os picos na Figura 3 (e suas intensidades) são como se segue: $5,27$ (14), $8,29$ (33), $9,72$ (100), $10,53$ (20), $13,77$ (67), $17,25$ (38), $17,69$ (17), $19,05$ (63), $19,47$ (58), $22,05$ (19), $22,75$ (16) e $27,17$ (21).

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um solvato de acetato de etilo do composto **IB-L0-2.3**.

Em algumas concretizações, o solvato de acetato de etilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo

um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $7,9 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $38,5 \pm 0,2$ e $44,7 \pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o solvato de acetato de etilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $7,9 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $38,5 \pm 0,2$ e $44,7 \pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o solvato de acetato de etilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $7,9 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $38,5 \pm 0,2$ e $44,7 \pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o solvato de acetato de etilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $7,9 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $38,5 \pm 0,2$ e $44,7 \pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o solvato de acetato de etilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $7,9 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $38,5 \pm 0,2$ e $44,7 \pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o solvato de acetato de etilo possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $7,9 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $38,5 \pm 0,2$ e $44,7 \pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o acetato de etilo possui um espectro de difração de raios X em pó substancialmente tal como representado na Figura 4. Os valores de 2θ para os picos na Figura 4 (e suas intensidades) são como se segue: $7,94$ (24), $9,33$ (26), $9,72$ (13), $10,58$ (23), $13,71$ (19), $17,40$ (28), $18,72$ (44), $21,69$ (8), $22,04$ (10), $28,23$ (8), $38,45$ (100) e $44,66$ (95).

Este invento refere-se igualmente, em parte, a um solvato de 2-propanol do composto **IB-L0-2.3**.

Em algumas concretizações, o solvato de 2-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ e $22,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o solvato de 2-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ e $22,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o solvato de 2-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ e $22,5\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o solvato de 2-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ e $28,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o solvato de 2-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ e $28,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o solvato de 2-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ e $28,0\pm 0,2$ graus 2θ .

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

Este invento refere-se igualmente, em parte, a um solvato de metanol do composto **IB-L0-2.3**.

Em algumas concretizações, o solvato de metanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$ e $19,6\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o solvato de metanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$ e $19,6\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o solvato de metanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$ e $19,6\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o solvato de metanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$ e $27,1\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o solvato de metanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$ e $27,1\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o solvato de metanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$ e $27,1\pm 0,2$ graus 2θ .

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

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um solvato de 1-propanol do composto **IB-L0-2.3**.

Em algumas concretizações, o solvato de 1-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ e $22,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o solvato de 1-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ e $22,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o solvato de 1-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ e $22,8\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o solvato de 1-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ e $22,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o solvato de 1-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ e $22,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o solvato de 1-propanol possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ e $22,8\pm 0,2$ graus 2θ .

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

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um processo para preparação dos solvatos supra através da suspensão do composto **IB-L0-2.3** no correspondente solvente.

G1B. IB-L0-2.3 *Isento de Solventes.*

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a uma forma cristalina isenta de solventes do composto **IB-L0-2.3**.

Em algumas concretizações, o composto **IB-L0-2.3** isento de solventes possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,2\pm 0,2$, $7,9\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$ e $18,3\pm 0,2$ graus dois teta (2θ). Em algumas dessas concretizações, o composto **IB-L0-2.3** isento de solventes possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,2\pm 0,2$, $7,9\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$ e $18,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o composto **IB-L0-2.3** isento de solventes possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,2\pm 0,2$, $7,9\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$ e $18,3\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o composto **IB-L0-2.3** isento de solventes possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,2\pm 0,2$, $7,9\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $14,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$ e $26,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o composto **IB-L0-2.3** isento de solventes possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,2\pm 0,2$, $7,9\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $14,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$ e $26,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o composto **IB-L0-2.3** isento de solventes possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,2\pm 0,2$, $7,9\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $14,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$ e $26,5\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outra dessas concretizações, o composto **IB-L0-2.3** isento de solventes possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo oito ou mais picos selecionados a partir do grupo

que consiste em $6,2\pm 0,2$, $7,9\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $14,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$ e $26,5\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o composto **IB-L0-2.3** isento de solventes possui um espectro de difração de raios X em pó substancialmente tal como representado na Figura 8. Os valores de 2θ para os picos na Figura 8 (e suas intensidades) são como se segue: $6,20$ (36), $7,85$ (66), $9,89$ (61), $10,12$ (75), $14,87$ (27), $16,19$ (89), $18,32$ (100), $19,82$ (77) e $26,53$ (34).

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um processo para preparar a forma cristalina isenta de solventes do composto IB-L0-2.3 através de dessolvatação de um dos solvatos de IB-L0-2.3 anteriormente discutidos. Um solvato pode ser dessolvatado por aquecimento do solvato sólido durante cerca de 10 min a $\sim 125^{\circ}\text{C}$.

G1C. Hidrato de IB-L0-2.3.

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um hidrato do composto **IB-L0-2.3**.

Em algumas concretizações, o hidrato possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,4\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$ e $18,9\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o hidrato possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,4\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$ e $18,9\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o hidrato possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,4\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ e $24,4\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o hidrato possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,4\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ e $24,4\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o hidrato possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos

selecionados a partir do grupo que consiste em $6,4\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ e $24,4\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o hidrato possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,4\pm 0,2$, $12,7\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ e $25,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o hidrato possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,4\pm 0,2$, $12,7\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ e $25,0\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o hidrato possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $6,4\pm 0,2$, $12,7\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ e $25,0\pm 0,2$ graus 2θ .

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

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um processo de preparação do hidrato suspendendo o composto cristalino isento de solventes anteriormente descrito em água. O hidrato foi preparado suspendendo 300mg do composto cristalino isento de solventes em 2 ml de água a 45°C durante quatro dias.

G2. *Formas Cristalinas de Sal Monossódico de N-(6-(3-Terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.*

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a formas cristalinas do sal monossódico de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida, nomeadamente às

formas cristalinas padrão A, padrão B, e padrão C adiante discutidas.

O presente invento refere-se, em parte, a um padrão A de sal monossódico cristalino.

Em algumas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ e $23,9\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ e $23,9\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ e $23,9\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$ e $23,9\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$ e $23,9\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$ e $23,9\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ e $28,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um

espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ e $28,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ e $28,3\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo oito ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ e $28,3\pm 0,2$ graus 2θ .

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

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um processo de preparação do padrão A de sal monossódico. O padrão A de sal monossódico foi preparado adicionando NaOH aquoso 1M (0,548ml) ao composto **IB-L0-2.3** (225,72mg), semeando a suspensão resultante com sal dissódico de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida cristalino (preparado tal como adiante discutido) e equilibrando a suspensão resultante em condições ambiente. O padrão de sal monossódico formou-se no dia seguinte através de um processo mediado por solução. A estequiometria do sal foi presumida como sendo 1:1 com base no procedimento de cristalização. O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um padrão B de sal monossódico cristalino.

Em algumas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$,

22,1±0,2 e 23,7±0,2 graus 2θ. Em algumas dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2 e 23,7±0,2 graus 2θ. Em outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2 e 23,7±0,2 graus 2θ.

Em algumas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2 e 31,8±0,2 graus 2θ. Em algumas dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2 e 31,8±0,2 graus 2θ. Em outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2 e 31,8±0,2 graus 2θ. Em outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo oito ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2 e 31,8±0,2 graus 2θ.

Em algumas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2 e 31,8±0,2 graus 2θ. Em algumas dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo dois ou mais picos selecionados

dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo picos a $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$ e $22,1\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo picos a $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$ e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo picos a $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$ e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo picos a $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$ e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo picos a $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$ e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo picos a $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$ e $23,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo picos a $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo picos a $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $28,8\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo picos a $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $29,1\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ graus 2θ . Em ainda outras dessas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo picos a $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $28,8\pm 0,2$, $29,1\pm 0,2$ e $31,8\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o padrão B de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó substancialmente tal como representado na Figura **12**. Os valores de 2θ para os picos na Figura **12** (e suas intensidades) são como se segue: 5,36 (100), 10,75 (42), 14,43 (20), 16,34 (60), 17,00 (25), 18,83 (18), 19,24 (18), 19,66 (12), 21,64 (29), 22,12 (41), 23,73 (32), 28,83 (9), 29,10 (9) e 31,78 (10).

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um processo de preparação do padrão B de sal monossódico. O padrão B de sal monossódico pode ser preparado suspendendo o padrão A de sal monossódico (por exemplo, ~30mg) em vários solventes orgânicos (por exemplo, ~125 μ l de acetonitrilo, etanol, 1-propanol ou 2-propanol) à temperatura ambiente. O padrão B de sal monossódico foi igualmente preparado semeando uma solução com padrão B de sal monossódico. O composto **IB-L0-2.3** (12,5g) foi dissolvido em DMSO (37,5ml) a ~68°C. Foram adicionados 1,04g de NaOH dissolvidos em 6,3 ml de água, 6,3 ml de 2-propanol, e 12,5 ml de 2-propanol/água 35,2:1 v/v. A solução foi semeada com 125 mg de sementes de padrão B suspensas em 12,5ml de 2-propanol/água 35,2:1 v/v, e a suspensão de cristalização foi incubada ~68°C durante ~1,5h. Foram adicionados 175ml de 2-propanol/água 35,2:1 v/v a ~68°C durante ~7h, e a suspensão de cristalização foi arrefecida a ~0°C durante não menos de 7h. Os cristais foram isolados através de filtração e analisados por PXRD. Os cristais foram posteriormente secos a ~50°C sob vácuo (aproximadamente 3 polegadas de mercúrio). Os cristais secos foram analisados por PXRD, o qual não mostrou qualquer alteração em comparação com a amostra antes de secagem. A estequiometria do padrão B de sal monossódico foi confirmada através de cromatografia iônica.

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um padrão C de sal monossódico cristalino.

Em algumas concretizações, o padrão C de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,0 \pm 0,2, 12,0 \pm 0,2, 17,5 \pm 0,2, 18,8 \pm 0,2 e 22,7 \pm 0,2 graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o padrão C de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo

três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $5,0\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$ e $22,7\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o padrão C de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $5,0\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$ e $22,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $5,0\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$ e $22,7\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o padrão A de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $5,0\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$ e $22,7\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o padrão C de sal monossódico possui um espectro de difração de raios X em pó substancialmente tal como representado na Figura 14. Os valores de 2θ para os picos na Figura 14 (e suas intensidades) são como se segue: $4,97$ (100), $12,03$ (24), $17,55$ (32), $17,80$ (77), $18,79$ (23) e $22,74$ (33).

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um processo de preparação do padrão C de sal monossódico. O padrão C de sal monossódico foi preparado tal como se segue. Padrão B de sal monossódico (100mg) foi dissolvido em $400\mu\text{l}$ de DMSO e 2 ml de 2-propanol/ H_2O 12:1 v/v a 70°C . Foram adicionados cristais de sementeira de padrão B de sal monossódico à solução, e a solução foi posteriormente arrefecida até à temperatura ambiente durante 20 min. A filtração proporcionou cristais do padrão C de sal monossódico.

G3. *Forma Cristalina de Sal Dissódico de N-(6-(3-Terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.*

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a uma forma cristalina de sal dissódico de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Em algumas concretizações, o sal dissódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$ e $23,0 \pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o sal dissódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$ e $23,0 \pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o sal dissódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$ e $23,0 \pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o sal dissódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$ e $23,3 \pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o sal dissódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$ e $23,3 \pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o sal dissódico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$ e $23,3 \pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o sal dissódico possui um espectro de difração de raios X em pó substancialmente tal como representado na Figura 15. Os valores de 2θ para os picos na Figura 15 (e suas intensidades) são como se segue: 4,80 (100), 9,59 (10), 10,51 (13), 12,98 (11), 14,56 (8), 15,38 (12), 16,84 (6), 22,68 (10), 23,04 (6) e 23,33 (4).

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um processo de preparação do sal dissódico. O sal dissódico foi preparado suspendendo o composto **IB-L0-2.3** (52,83mg) em NaOH

aquoso 1M (1,1 ml) (a razão molar composto:NaOH foi 1:10). A solução foi aquecida até 36°C, e o sólido completamente dissolvido obtendo-se uma solução límpida. A solução foi arrefecida naturalmente até à temperatura ambiente, e o sal cristalizou em 24h. Em alternativa, o sal dissódico foi preparado suspendendo o composto **IB-L0-2.3** (51 mg) em EtOH (1 ml). Foi adicionado NaOH em 1,22 ml de EtOH/H₂O 5:1 v/v (2,1 equivalentes molares). A mistura reacional foi concentrada e foram adicionados 2 ml de acetonitrilo para induzir a cristalização. A estequiometria deste sólido foi determinada através de cromatografia iónica.

G4. *Forma Cristalina de Sal Monopotássico de N-(6-(3-Terc-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.*

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a uma forma cristalina de sal monopotássico de N-(6-(3-terc-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Em algumas concretizações, o sal monopotássico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2 e 25,7±0,2 graus 2θ. Em algumas dessas concretizações, o sal monopotássico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2 e 25,7±0,2 graus 2θ. Em outras dessas concretizações, o sal monopotássico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2 e 25,7±0,2 graus 2θ.

Em algumas concretizações, o sal monopotássico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2,

20,0±0,2, 21,1±0,2, 21,5±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2 e 25,7±0,2 graus 2θ. Em algumas dessas concretizações, o sal monopotássico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 21,5±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2 e 25,7±0,2 graus 2θ. Em outras dessas concretizações, o sal monopotássico possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 21,5±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2 e 25,7±0,2 graus 2θ.

Em algumas concretizações, o sal monopotássico possui um espectro de difração de raios X em pó substancialmente tal como representado na Figura 17. Os valores de 2θ para os picos na Figura 17 (e suas intensidades) são como se segue: 4,97 (100), 9,94 (7), 11,33 (15), 13,28 (7), 16,91 (5), 18,13 (7), 19,14 (4), 20,00 (4), 21,13 (4), 21,45 (4), 23,54 (4), 24,84 (3) e 25,67 (6).

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um processo de preparação do sal monopotássico. O sal monopotássico foi preparado em meio aquoso. Foram adicionados 0,366ml de KOH aquoso 1M a 150,56 mg do composto **IB-L0-2.3** (razão molar de 1:1,2). A suspensão resultante foi equilibrada em condições ambientes. O sal monopotássico formou-se no dia seguinte através de um processo mediado por solução. Em alternativa, o sal monopotássico foi preparado suspendendo o composto **IB-L0-2.3** (300 mg) em 3 ml de acetonitrilo. Foi adicionado KOH em 1,3mL de H₂O (2,1 equivalentes molares). Foi adicionado 1 ml adicional de H₂O para dissolver todos os sólidos. Posteriormente, foram adicionados 12 ml de acetonitrilo para induzir a cristalização. A estequiometria do sal foi confirmada por cromatografia iónica.

G5. *Formas Cristalinas de Sal de Monocolina de N-(6-(3-Terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.*

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a formas cristalinas de sal de monocolina de N-(6-(3-terc-butil-

5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida, nomeadamente as formas cristalinas padrão A e padrão B adiante discutidas.

O presente invento refere-se, em parte, a um padrão A de sal de monocolina cristalino.

Em algumas concretizações, o padrão A de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$ e $21,9 \pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o padrão A de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$ e $21,9 \pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o padrão A de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$ e $21,9 \pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o padrão A de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$ e $21,9 \pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o padrão A de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o padrão A de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em graus 2θ .

Em algumas concretizações, o padrão A de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó substancialmente tal como representado na Figura 19. Os valores de 2θ para os picos na Figura 19 (e suas intensidades) são como se segue: $10,94$ (42), $12,06$ (20), $12,96$ (26), $13,42$ (64),

13,64 (27), 15,51 (18), 16,98 (78), 17,81 (26), 18,32 (100), 19,49 (48), 19,70 (33) e 21,91 (22).

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um processo de preparação do padrão A de sal de monocolina. Foi preparado numa mistura de solventes de tetra-hidrofurano (THF) e metanol. O composto **IB-L0-2.3** (56,79mg) foi dissolvido em THF a 60°C, foram adicionados 40,01 mg de solução de hidróxido de colina (45% p/p em metanol) resultando numa razão molar de 1:1,2. Os cristais formaram-se após arrefecimento natural à temperatura ambiente.

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um padrão B de sal de monocolina cristalino.

Em algumas concretizações, o padrão B de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2 e 22,1±0,2 graus 2θ. Em algumas dessas concretizações, o padrão B de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2 e 22,1±0,2 graus 2θ. Em outras dessas concretizações, o padrão B de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2 e 22,1±0,2 graus 2θ.

Em algumas concretizações, o padrão B de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,3±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,8±0,2 e 22,1±0,2 graus 2θ. Em algumas dessas concretizações, o padrão B de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,3±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,8±0,2 e 22,1±0,2 graus 2θ. Em

outras dessas concretizações, o padrão B de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,0\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$ e $22,1\pm 0,2$ graus 2θ .

Em algumas concretizações, o padrão B de sal de monocolina possui um espectro de difração de raios X em pó substancialmente tal como representado na Figura 21. Os valores de 2θ para os picos na Figura 21 (e suas intensidades) são como se segue: 7,96 (41), 9,38 (34), 10,96 (24), 12,98 (76), 13,34 (33), 13,72 (37), 15,90 (100), 17,03 (60), 17,42 (37), 18,30 (31), 18,85 (93), 19,82 (90), 21,76 (38) e 22,06 (46).

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um processo de preparação do padrão B de sal de monocolina. Foi preparado suspendendo sal de colina amorfo em acetato de etilo durante sete dias.

G6. *Forma Cristalina de Sal de Dicolina de N-(6-(3-Terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.*

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a uma forma cristalina de sal de dicolina de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Em algumas concretizações, o sal de dicolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,6\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$ e $21,9\pm 0,2$ graus 2θ . Em algumas dessas concretizações, o sal de dicolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,6\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$ e $21,9\pm 0,2$ graus 2θ . Em outras dessas concretizações, o sal de dicolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em $8,6\pm 0,2$,

11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2 e 21,9±0,2 graus 2θ.

Em algumas concretizações, o sal de dicolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo um ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,9±0,2 e 22,1±0,2 graus 2θ. Em algumas dessas concretizações, o sal de dicolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo três ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,9±0,2 e 22,1±0,2 graus 2θ. Em outras dessas concretizações, o sal de dicolina possui um espectro de difração de raios X em pó compreendendo cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo que consiste em 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,9±0,2 e 22,1±0,2 graus 2θ.

Em algumas concretizações, o sal de dicolina possui um espectro de difração de raios X em pó substancialmente tal como representado na Figura 23. Os valores de 2θ para os picos na Figura 23 (e suas intensidades) são como se segue: 8,62 (28), 10,98 (29), 12,93 (50), 15,88 (100), 17,03 (42), 17,47 (29), 18,88 (66), 19,82 (57), 21,89 (42), 22,07 (41).

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um processo de preparação do sal de dicolina. Foi preparado suspendendo o composto **IB-L0-2.3** (200 mg) em 0,75 ml de MeOH. Foi adicionado hidróxido de colina em MeOH (210 ml, 45% p/p, 2,10 equivalentes molares). A mistura reacional foi concentrada, e foram adicionados 4 ml de acetonitrilo e 6 ml de acetato de isopropilo. A mistura reacional foi posteriormente semeada com uma quantidade vestigial de cristais de sal monopotássico do composto IB-L0-2.3 (anteriormente discutido). A mistura reacional começou a cristalizar pouco tempo depois. A estequiometria do sal foi determinada por ¹H RMN em solução.

H. Composições.

Este invento dirige-se igualmente, em parte, a composições compreendendo um ou mais compostos e/ou sais do

invento (incluindo os compostos e sais cristalinos discutidos na secção G supra). Em algumas concretizações, as composições compreendem uma ou mais formas cristalinas de fase substancialmente pura (compostos/sais/solvatos/hidratos) discutidos na secção G supra. As composições podem ser composições farmacêuticas.

As composições compreendem ainda um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados de entre o grupo consistindo em agentes de interferão, ribavirina, inibidores de HCV e agentes anti-HIV.

A composição preferida depende do método de administração e tipicamente compreende um ou mais suportes, adjuvantes e/ou veículos farmacologicamente aceitáveis (em conjunto referidos como "excipientes"). A formulação de fármacos está discutida de forma geral em, por exemplo, Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) e Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

As formas sólidas de dosagem para administração oral incluem, por exemplo, cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas sólidas de dosagem, os compostos ou sais são combinados de forma normal com um ou mais excipientes. Caso sejam administrados por via oral, os compostos ou sais podem ser misturados com, por exemplo, lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanóicos, ésteres alquílicos de celulose, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, gelatina, goma-arábica, alginato de sódio, polivinilpirrolidona e/ou polipéptido(álcool vinílico), e posteriormente prensados ou encapsulados para administração conveniente. Essas cápsulas ou comprimidos podem conter uma formulação de libertação controlada, tal como pode ser proporcionado com, por exemplo, uma dispersão do composto ou sal em hidroxipropilmetilcelulose. No caso das cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes tampão, tais como, citrato de sódio ou carbonato ou bicarbonato de magnésio ou de cálcio. Os comprimidos e pílulas adicionalmente podem ser preparados com revestimentos entéricos.

As formas líquidas de dosagem para administração oral incluem, por exemplo, emulsões (incluindo emulsões óleo-em-água e água-em-óleo), soluções (incluindo soluções aquosas e não aquosas), suspensões (incluindo suspensões aquosas e não aquosas), xaropes e elixires contendo diluentes inertes normalmente utilizados na técnica (por exemplo, água). Essas composições podem também compreender, por exemplo, agentes molhantes, emulsionantes, de suspensão, aromatizantes (por exemplo, edulcorantes) e/ou perfumantes.

A administração parentérica inclui injeções subcutâneas, injeções intravenosas, injeções intramusculares, injeções intrasternais e infusão. As preparações injectáveis (por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas estéreis injectáveis) podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersantes, molhantes e/ou agentes de suspensão adequados. Veículos e solventes aceitáveis incluem, por exemplo, água, 1,3-butanodiol, solução de Ringer, solução isotónica de cloreto de sódio, óleos suaves não voláteis, (por exemplo, mono- ou diglicéridos sintéticos), ácidos gordos, (por exemplo, ácido oleico), dimetilacetamida, tensioactivos (por exemplo, detergentes iónicos e não iónicos) e/ou polietilenoglicóis.

As formulações para administração parentérica podem, por exemplo, ser preparadas a partir de pós ou grânulos estéreis com um ou mais dos excipientes mencionados para utilização nas formulações para administração oral. Um composto ou sal do invento pode ser dissolvido em água, polietilenoglicol, propilenoglicol, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, álcool benzílico, cloreto de sódio e/ou vários tampões. O pH pode ser ajustado, caso seja necessário, com um ácido, base ou tampão adequado.

Os supositórios para administração rectal podem ser preparados através de, por exemplo, mistura de um composto ou sal do invento com um excipiente não irritante adequado que é sólido às temperaturas normais, mas líquido à temperatura rectal, e desse modo fundirá no recto para libertar o fármaco. Excipientes adequados incluem, por exemplo, manteiga de cacau,

mono-, di- ou triglicéridos sintéticos, ácidos gordos, e/ou polietileno glicóis.

A administração tópica inclui a utilização de administração transdérmica, tal como, tais como sistemas transdérmicos ou dispositivos de iontoforese.

Podem igualmente ser utilizados outros excipientes e modo de administração conhecidos na técnica farmacêutica.

A dose diária total preferida do composto ou sal (administrada em dose única ou em doses divididas) é tipicamente de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg, mais preferencialmente de cerca de 0,001 a cerca de 30 mg/kg, e ainda mais preferencialmente de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg (ou seja, mg de composto ou sal por kg de peso corporal). As composições em unidade de dosagem podem conter tais quantidades ou seus submúltiplos para formar a dose diária. Em muitas circunstâncias, a administração do composto ou sal será repetida uma pluralidade de vezes. Podem tipicamente ser usadas múltiplas doses por dia para aumentar a dose diária total, caso seja pretendido.

Os fatores que afetam o regime de dosagem preferido incluem o tipo, idade, peso, sexo, dieta e estado do paciente; a gravidade do estado patológico; a via de administração; considerações farmacológicas, tais como atividade, eficácia, perfis farmacocinéticos e toxicológicos do composto ou sal utilizado em particular; se é utilizado um sistema de administração do fármaco, e se o composto ou sal é administrado como parte de uma combinação de fármacos. Deste modo, o regime de dosagem efetivamente utilizado pode variar amplamente, e deste modo, pode desviar-se do regime de dosagem preferido acima estabelecido.

I. Produto para utilização.

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um produto para utilização na inibição da replicação de um vírus de ARN. O método compreende expor o vírus a um ou mais compostos e/ou sais do presente invento. Em algumas concretizações, a replicação do vírus de ARN é inibida *in vitro*. Em outras

concretizações, a replicação do vírus de ARN é inibida *in vivo*. Em algumas concretizações, o vírus de ARN cuja replicação está a ser inibida é um vírus de ARN de sentido positivo, de cadeia simples. Em algumas dessas concretizações, o vírus de ARN cuja replicação está a ser inibida é um vírus da família *Flaviviridae*. Em algumas destas concretizações o vírus de ARN cuja replicação está a ser inibida é HCV.

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um método para inibir ARN-polimerase de HCV. O método compreende expor a polimerase a um ou mais compostos e/ou sais deste invento. Em algumas concretizações, a atividade da ARN-polimerase de HCV é inibida *in vitro*. Em outras concretizações, a atividade da ARN-polimerase de HCV é inibida *in vivo*.

O termo "inibir" significa reduzir o nível de replicação do vírus de ARN/atividade da polimerase de HCV quer *in vitro* quer *in vivo*. Por exemplo, se um composto/sal do invento reduz o nível de replicação do vírus de ARN em pelo menos cerca de 10% em comparação com o nível de replicação do vírus de ARN antes do vírus ter estado exposto ao composto/sal, então o composto/sal inibe a replicação do vírus de ARN. Em algumas concretizações, o composto/sal pode inibir a replicação do vírus de ARN em pelo menos 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 95%.

O presente invento refere-se igualmente, em parte, a um método para tratamento de uma doença que pode ser tratada através da inibição da ARN-polimerase de HCV. Assim, o presente invento refere-se também, em parte, a um método para tratamento da hepatite C num animal com necessidade desse tratamento. Estas utilizações compreendem a administração ao animal de um ou mais compostos e/ou sais do invento, e um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas concretizações, uma quantidade terapêuticamente eficaz do(s) composto(s) e/ou sal(is) é administrada ao animal. "Tratar" significa melhorar, suprimir, erradicar, prevenir, reduzir o risco e/ou atrasar o início da doença a ser tratada. A Requerente pretende especificamente que o termo "tratar" abranja a administração de compostos e/ou sais do invento num paciente HCV-negativo

que seja um candidato para transplante de órgãos. As utilizações de tratamento são particularmente adequadas para utilização em humanos, mas podem ser usados com outros animais, particularmente mamíferos. Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" é uma quantidade que alcançará o objetivo de tratar a doença pretendida.

As utilizações compreendem terapia de combinação, em que o(s) composto(s) e/ou sal(is) do invento é/são coadministrados com um segundo (ou mesmo um terceiro, quarto, etc.) composto, tal como, por exemplo, outro agente terapêutico usado no tratamento da hepatite C (por exemplo, interferão ou combinação interferão/ribavirina, ou um inibidor de HCV, tal como, por exemplo, um inibidor da polimerase de HCV ou um inibidor da protease de HCV). O(s) composto(s) e/ou sal(is) deste invento podem igualmente ser coadministrados com agentes terapêuticos que não sejam agentes terapêuticos usados para tratar a hepatite C (por exemplo, agentes anti-HIV). Nestas concretizações de coadministração, o(s) composto(s) e/ou sal(is) do invento e o segundo, etc. agente(s) terapêutico(s) podem ser administrados de um modo substancialmente simultâneo (por exemplo, em cerca de 5 minutos entre cada um), de um modo sequencial, ou ambos. Encontra-se contemplado que essas terapias de combinação possam incluir a administração de um agente terapêutico múltiplas vezes entre as administrações do outro. O período de tempo entre a administração de cada agente pode variar de alguns segundos (ou menos) a várias horas ou dias, e dependerá, por exemplo, das propriedades de cada composição e ingrediente ativo (por exemplo, potência, solubilidade, biodisponibilidade, semivida, e perfil cinético), bem como do estado do paciente. O(s) composto(s) e/ou sal(is) do presente invento e o segundo, etc., agentes terapêuticos podem igualmente ser administrados numa formulação única.

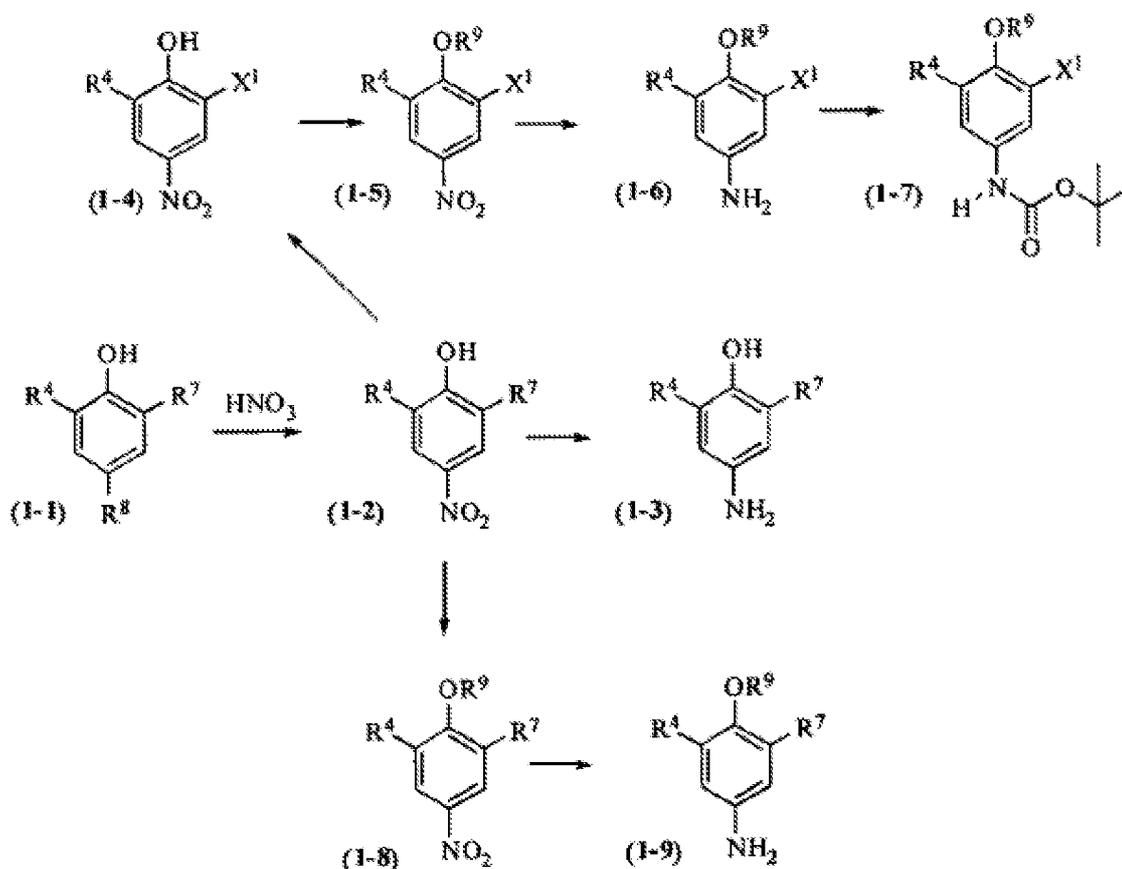
O presente invento refere-se igualmente, em parte, à utilização de um ou mais compostos e/ou sais do invento, e um ou mais agentes terapêuticos adicionais para preparar um medicamento. Em algumas concretizações, o medicamento é para coadministração com um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

Em algumas concretizações, o medicamento é para inibir a replicação de um vírus de ARN.

Em algumas concretizações, o medicamento é para o tratamento da hepatite C.

Este invento dirige-se igualmente, em parte, a um ou mais compostos e/ou sais do invento e um ou mais agentes terapêuticos adicionais, para utilização como medicamento. Em algumas concretizações, o medicamento é para inibir a replicação de um vírus de ARN. Noutras concretizações, o medicamento é para tratar hepatite C.

Informação acerca da preparação dos compostos de fórmulas **I** e **II** (e seus sais) é proporcionada na discussão geral e/ou nos exemplos específicos de síntese adiante. Na discussão adiante, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **L**, **R^A**, **R^B**, **R^C**, **R^D**, **R⁶**, **R^E**, **R^F**, **R^G**, **R^H**, **R^I**, **R^J**, **R^K**, **X¹** e **X²** possuem o significado anteriormente discutido salvo indicação em contrário.

ESQUEMA 1

O composto (1-1), em que R^7 é, por exemplo, hidrogénio ou $-CO_2Me$, e R^8 é, por exemplo, hidrogénio ou t-butilo, pode ser tratado com ácido nítrico em solventes tais como, por exemplo, ácido acético ou água numa gama de temperatura de cerca de 0 a cerca de $35^\circ C$ durante cerca de 1 a cerca de 5h para proporcionar o composto (1-2). O composto (1-2) pode ser posteriormente reduzido usando condições conhecidas pelos peritos na especialidade para proporcionar a correspondente anilina (1-3). Condições típicas para esta redução incluem a utilização de hidrogénio a uma pressão de cerca de 1 a cerca de 5 atmosferas na presença de um catalisador tal como, por exemplo, paládio ou platina sobre carvão num solvente tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, acetato de etilo, etanol ou hexano, à temperatura ambiente ou próximo desta, durante um período de cerca de 1 a cerca de 12h. Dependendo dos grupos funcionais presentes, pode ser mais apropriado um procedimento de redução alternativo tal como, por exemplo, utilizando ferro em pó na presença de um ácido médio tal como, por exemplo,

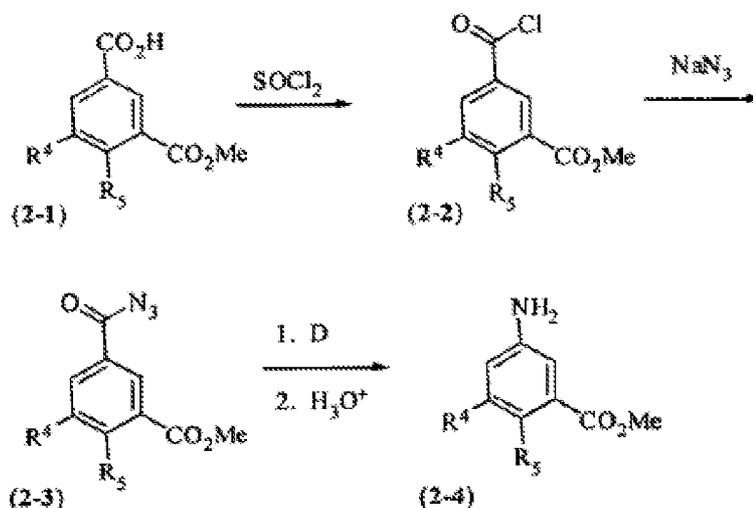
cloreto de amónio ou ácido clorídrico diluído às temperaturas de refluxo numa mistura de solventes contendo, por exemplo, metanol, água e/ou tetra-hidrofurano durante cerca de 1 a cerca de 12h. Um outro conjunto de condições. Um outro conjunto de condições de redução inclui a utilização de boro-hidreto de sódio numa mistura de solventes tal como, por exemplo, água e tetra-hidrofurano. Ainda um outro conjunto de condições de redução inclui a utilização de cloreto de estanho (II) na presença de ácido clorídrico em solventes tais como, por exemplo, água e metanol ou misturas destes.

O composto (1-2) pode ser modificado antes da redução. Por exemplo, o tratamento do composto (1-2), em que R^7 é hidrogénio, com monocloreto de iodo numa mistura de metanol e água à temperatura ambiente ou próximo desta durante um período de cerca de 8 a cerca de 24h proporciona o composto (1-4), em que X^1 é iodo. Em alternativa, o composto (1-2) pode ser tratado com bromidrato de perbrometo de piridina num solvente tal como, por exemplo, ácido acético à temperatura ambiente ou próximo desta durante um período de cerca de 2 a cerca de 16h para proporcionar o composto (1-4), em que X^1 é bromo. Podem ser introduzidas modificações na porção fenol do composto (1-4). Por exemplo, o fenol pode ser alquilado com halogenetos de alquilo (por exemplo, iodeto de metilo), sulfatos de alquilo (por exemplo, sulfato de metilo), halogenetos de alcenilo (por exemplo, brometo de alilo), halogenetos de alcinilo (por exemplo, brometo de propargilo) na presença de uma base tal como, por exemplo, carbonato de potássio em acetona, hidreto de sódio em dimetilformamida, ou t-butóxido de potássio em tetra-hidrofurano, a temperaturas de cerca de 0 a cerca de 35°C durante um período de cerca de 1 a cerca de 24h para proporcionar o composto (1-5), em que R^9 é, por exemplo, alquilo, alcenilo ou alcinilo. Em alternativa, a alquilação pode ser conseguida usando um reagente tal como (trimetilsilil)diazometano em solventes tais como, por exemplo, metanol ou t-butilmetiléter, ou misturas dos mesmos em tubo selado à temperatura ambiente ou próximo desta durante cerca de 8 a cerca de 24h. O composto (1-5) pode subsequentemente ser reduzido no composto (1-6) usando as condições de ferro em pó ou cloreto de estanho (II) anteriormente descritas. Um procedimento alternativo de redução usa hidrogenação a aproximadamente 1 atmosfera de

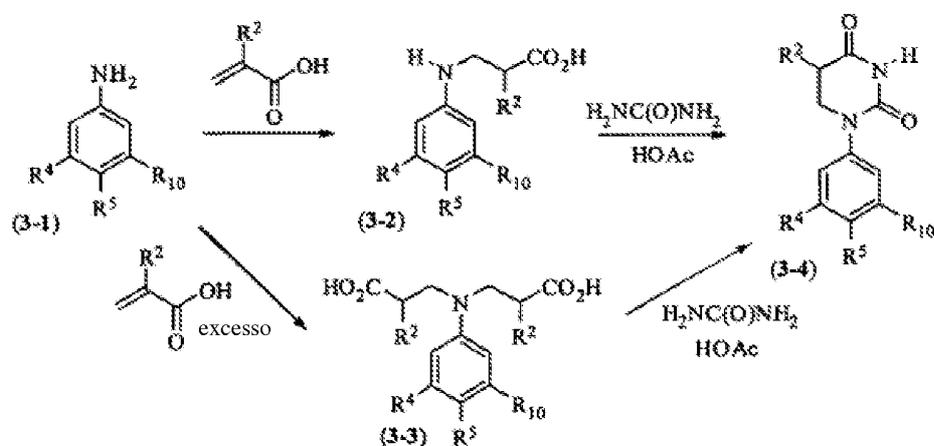
pressão com um catalisador tal como platina a 5% em carvão sulfurado num solvente tal como metanol. A proteção da anilina resultante do composto (1-6) com, por exemplo, um carbamato de t-butilo pode ser conseguida por tratamento com dicarbonato de di-*terc*-butilo num solvente tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano ou dioxano a uma temperatura de cerca de 50 a cerca de 65°C durante cerca de 1 a cerca de 8h proporciona o composto (1-7).

Podem igualmente ocorrer modificações na porção fenol no composto (1-2). Um perito na especialidade pode alquilar o fenol do composto (1-2) utilizando, por exemplo, as condições anteriormente descritas para obter o composto (1-8). O composto (1-8) é transformado no composto (1-9) usando, por exemplo, uma ou mais das condições de redução apropriadas anteriormente descritas.

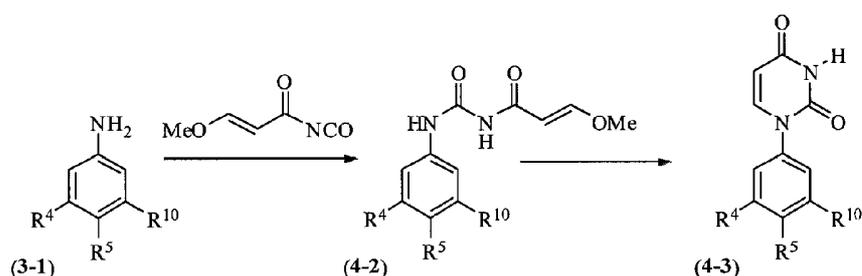
Outra modificação do grupo fenol no composto (1-2) é a sulfonilação para se obter o composto (1-8), em que R⁹ é alquilsulfonilo, carbociclilsulfonilo ou haloalquilsulfonilo. Um tal composto pode ser preparado expondo o composto (1-2) a cloretos de sulfonilo tais como, por exemplo, cloreto de metanossulfonilo, cloreto de ciclo-hexanossulfonilo, cloreto de benzenossulfonilo ou cloreto de 3-cloropropanossulfonilo na presença de uma base tal como, por exemplo, trietilamina, diisopropiletilamina ou piridina num solvente tal como, por exemplo, diclorometano, à temperatura ambiente ou próximo desta, durante um período de cerca de 1 a cerca de 24h. Um perito na especialidade pode posteriormente transformar o composto (1-8) no composto (1-9) com um conjunto apropriado de condições de redução.

ESQUEMA 2

A anilina (2-4) pode ser preparada através do uso de um rearranjo de Curtius. Para este efeito, o composto (2-1), em que R⁴ não é amino, pode ser tratado refluxando cloreto de tionilo com uma quantidade catalítica de dimetilformamida durante cerca de 1 a cerca de 4h para se obter o cloreto de ácido (2-2). O tratamento com cloreto de tionilo à temperatura de refluxo em solventes tais como, por exemplo, clorofórmio ou tolueno também proporciona o composto (2-2). O composto (2-2) pode ser feito reagir com uma solução aquosa de azida de sódio num solvente tal como, por exemplo, acetona durante cerca de 1 a cerca de 8h para proporcionar acilazida (2-3). O composto (2-3) pode então ser submetido a um rearranjo de Curtius em solventes em refluxo tais como dioxano ou tolueno. O intermediário isocianato é hidrolisado com um ácido aquoso tal como ácido clorídrico diluído num solvente tal como dimetoxietano para proporcionar o composto (2-4).

ESQUEMA 3

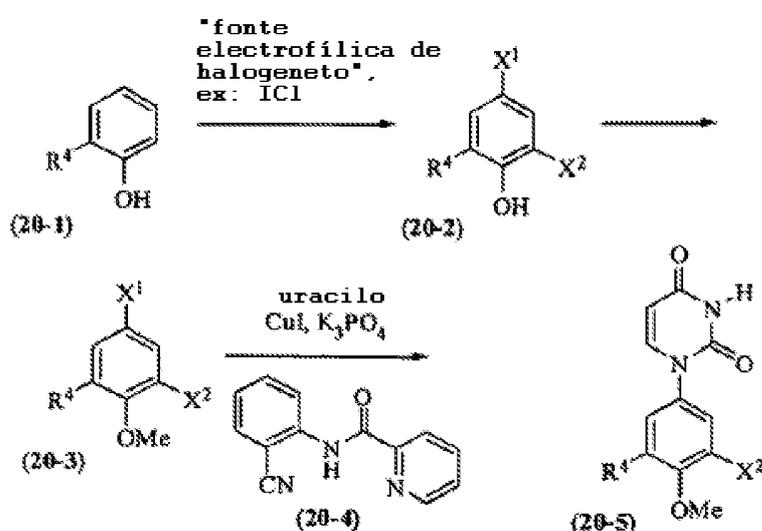
O composto (3-1), em que R^{10} é, por exemplo, hidrogénio, bromo, iodo, ou $-\text{CO}_2\text{Me}$, pode ser tratado com um ácido acrílico à temperatura ambiente ou próximo desta num solvente tal como, por exemplo, tolueno e aquecido ao refluxo durante um período de cerca de 15 a cerca de 48h para se obter o composto (3-2). Quando é utilizado um excesso de ácido acrílico, o composto (3-3) é produzido. O composto (3-2) ou (3-3) pode ser tratado com ureia num solvente tal como, por exemplo, ácido acético a cerca de 100 a cerca de 120°C durante cerca de 2 a cerca de 48h para se obter o composto (3-4).

ESQUEMA 4

O composto (4-2) pode ser preparado a partir do composto (3-1) dissolvido em solventes tais como, por exemplo, dimetilformamida ou dimetilacetamida através da adição de uma solução em benzeno de isocianato de (E)-3-metoxiacrilóilo (preparado tal como descrito por Santana, L.; *et al. J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 293-295.) a uma temperatura de cerca de -40 a cerca de -15°C sob atmosfera inerte e

posteriormente aquecendo até à temperatura ambiente durante cerca de 30 min a cerca de 4h. O composto (4-2) pode ser tratado com um ácido tal como, por exemplo, ácido sulfúrico em misturas de água e etanol numa gama de temperatura de cerca de 90 a cerca de 110°C durante cerca de 1 a cerca de 8h para se obter o composto (4-3). Em alternativa, o composto (4-2) pode ser ciclizado a uracilo (4-3) em condições básicas descritas por Ueno, Y.; *et al. J. Org. Chem.* 70:7925-7935 (2005).

ESQUEMA 5

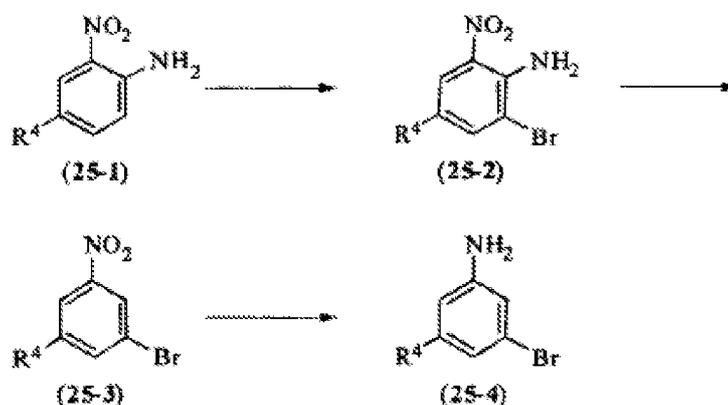


O fenol (20-1), em que R^4 é diferente de amino, é tratado com uma fonte eletrofílica de halogeneto, tal como, por exemplo, monocloreto de iodo para proporcionar o composto dihalogenado (20-2), em que X^1 e X^2 são de modo independente bromo ou iodo. O composto (20-2) é transformado no composto (20-3) por reação de um agente alquilante tal como, por exemplo, sulfato de metilo com uma base tal como, por exemplo, carbonato de potássio em acetona refluxante. Em alternativa, iodeto de metilo na presença de uma base tal como, por exemplo, t-butóxido de potássio num solvente tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, ou dimetilformamida também proporciona o composto (20-3). Em ainda outra alternativa, o composto (20-2) pode ser metilado com (trimetilsilil)diazometano num solvente tal como, por exemplo, t-butilmetiléter. O composto (20-3) pode ser feito reagir com uracilo, ligando (20-4), iodeto de cobre(I), e fosfato de

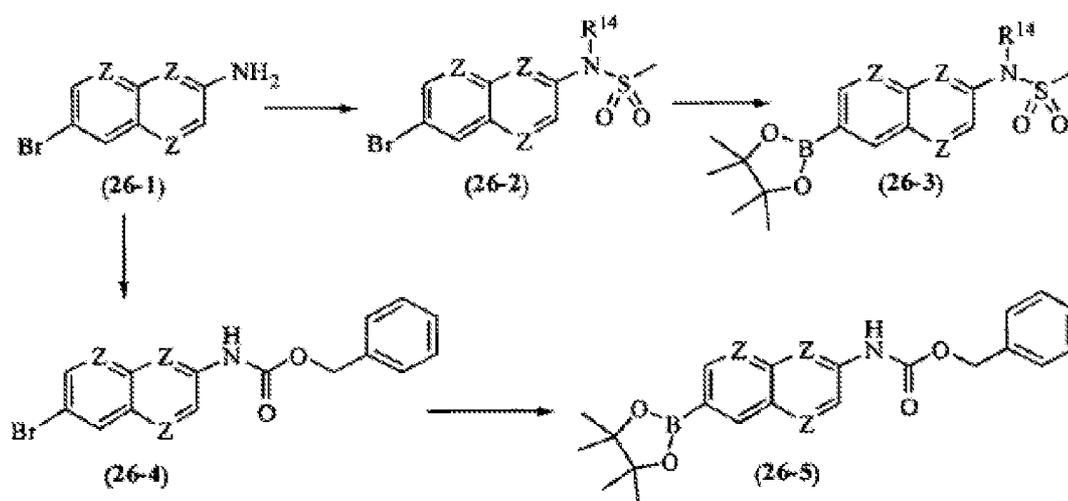
potássio em dimetilsulfóxido a cerca de 40°C a cerca de 100°C para se obter o composto (20-5).

Por exemplo, quando no composto (20-3), R⁴ é *tert*-butilo, X¹ é iodo, e X² é iodo ou bromo, o composto (20-3) pode ser agitado com uracilo e composto (20-4) na presença de CuI e K₂PO₄ em DMSO durante cerca de 15 a cerca de 24h a cerca de 60°C para se obter o composto (20-5). Alternativas ao ligando (20-4) para se obter (20-5) são 8-hidroxiquinolina e 2-(2-piridil)benzimidazole.

ESQUEMA 6



O composto (25-1) pode ser bromado por tratamento com, por exemplo, bromidrato de perbrometo de piridina num solvente tal como, por exemplo, ácido acético à temperatura ambiente ou próximo desta durante um período de cerca de 1 a cerca de 8h para se obter o composto (25-2). O grupo amino do composto (25-2) pode ser removido através de exposição a nitrito de *t*-butilo num solvente tal como, por exemplo, dimetilformamida inicialmente à temperatura ambiente e posteriormente aumentada para uma gama de cerca de 50 a cerca de 65 °C para se obter o composto (25-3). Podem ser adicionadas alíquotas adicionais de nitrito de *t*-butilo à temperatura ambiente seguido de aquecimento até a transformação estar completa. O composto (25-3) pode ser reduzido no composto (25-4) através de, por exemplo, tratamento com ferro e cloreto de amónio.

ESQUEMA 7

O Composto (26-1), em que cada Z é independentemente N ou CH pode ser convertido num éster de ácido borónico para uso em reações de Suzuki. Por exemplo, o composto de fórmula (26-1) pode ser convertido no composto (26-2), em que R¹⁴ é hidrogénio ou metanossulfonilo (quanto é utilizado excesso de cloreto de metanossulfonilo) por tratamento com cloreto de metanossulfonilo em piridina aproximadamente à temperatura ambiente em cerca de 1 a cerca de 8h.

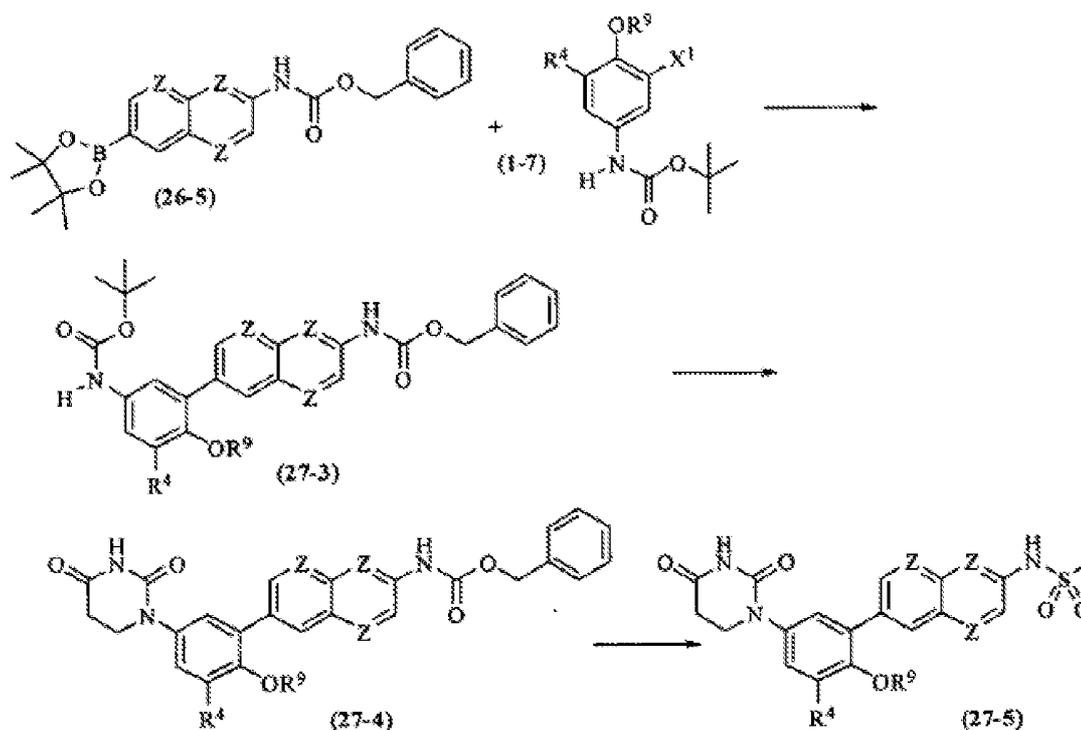
O composto (26-2) pode ser transformado no composto de (26-3) por tratamento com pinacol-borano na presença de um catalisador tal como, por exemplo, tris(dibenzilidino-acetona)dipaládio(0), um ligando tal como, por exemplo, tri-t-butilfosfina, e uma base tal como trietilamina em solventes tais como, por exemplo, tetra-hidrofurano, dioxano, ou tolueno, a temperaturas que variam desde a ambiente até cerca de 130°C.

Em alternativa, o composto (26-2) pode ser feito reagir com bis(pinacolato)diboro na presença de um catalisador tal como, por exemplo, Combiphos® Pd₆, aduto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) com diclorometano, ou acetato de paládio na presença de um ligando tal como, por exemplo, 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (XPhos), e uma base tal como, por exemplo, acetato de potássio em solventes tais como, por exemplo, tolueno, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido a

temperaturas de cerca de 60 a cerca de 130°C para se obter o composto (26-3).

O composto (26-3) pode ser convertido no composto (26-4) protegido por tratamento com cloroformato de benzilo inicialmente a cerca de 0°C na presença de bicarbonato de sódio aquoso saturado numa mistura de acetona e água. Isto pode ser aquecido até à temperatura ambiente e mantido a essa temperatura durante cerca de 12 a cerca de 24h. Subsequentemente, o composto (26-4) pode ser convertido no éster de pinacol de ácido borónico (26-5) usando as condições reacionais anteriormente descritas.

ESQUEMA 9



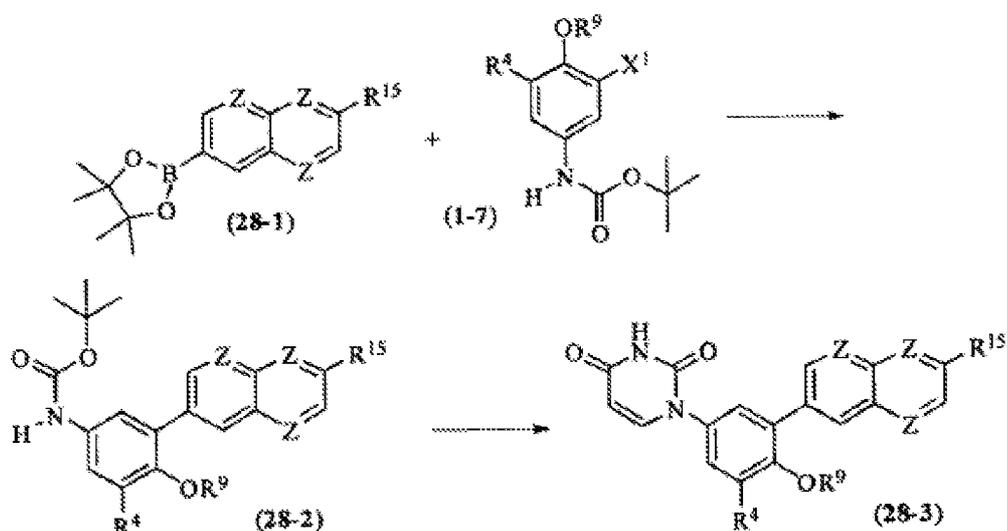
O composto (26-5), em que cada Z é independentemente N ou CH, pode ser acoplado com o composto (1-7) sob condições reacionais de Suzuki para proporcionar o composto (27-3). Tais condições incluem, por exemplo, uso de um catalisador de paládio tal como, por exemplo, tris(dibenzilidinoacetona)paládio(0), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paládio ou aduto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) com diclorometano; base tal como, por exemplo,

carbonato de potássio, fosfato de potássio, t-butóxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de cézio ou fluoreto de cézio; e solvente tal como, por exemplo, tolueno, etanol, água, ou tetra-hidrofurano, ou misturas dos mesmos, aquecido numa gama de temperatura de cerca de 40 a cerca de 130°C.

O composto (27-3) pode ser transformado no composto (27-4) num processo em três passos. O passo inicial envolve a remoção do grupo de proteção t-butoxicarbonilo com um ácido tal como, por exemplo, ácido trifluoroacético em solvente tal como, por exemplo, diclorometano ou ácido clorídrico em dioxano à temperatura ambiente durante cerca de 1 a cerca de 24h. Subsequentemente, a di-hidropirimidinodiona pode ser introduzida tal como descrito no Esquema 3.

O composto (27-5) pode ser obtido a partir do composto (27-4) numa sequência em dois passos. Primeiro, é removido o grupo protetor da naftilamina sob condições de redução. Tipicamente, hidrogenação (~1 atmosfera de pressão) na presença de um catalisador tal como, por exemplo, paládio a 10% em carvão num solvente tal como, por exemplo, acetato de etilo à temperatura ambiente ou próximo desta durante um período de cerca de 8 a cerca de 24h. Segundo, a naftilamina pode agora ser sulfonilada através de tratamento com cloreto de metanossulfonilo na presença de uma base tal como trietilamina num solvente (por exemplo, diclorometano) à temperatura ambiente durante cerca de 20 min a cerca de 4h.

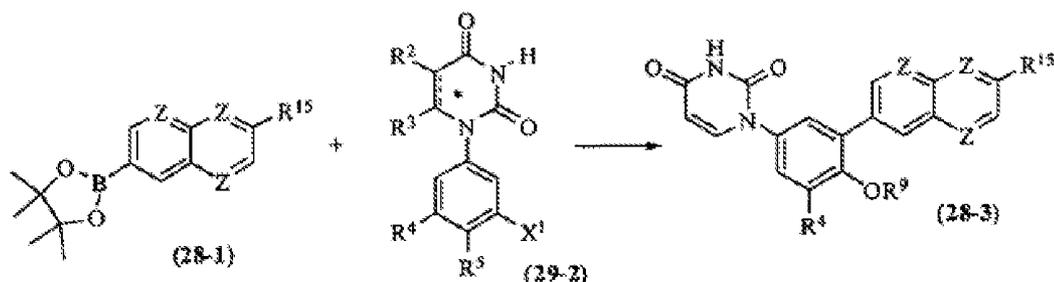
ESQUEMA 10



O composto **(28-1)**, em que cada Z é independentemente N ou CH, e R^{15} é, por exemplo, hidrogénio, $-NHSO_2Me$, $-N(SO_2Me)_2$, ou metoxi, pode ser acoplado com o composto **(1-7)** sob condições de reação de Suzuki para proporcionar o composto **(28-2)**. Tais condições incluem, por exemplo, o uso de catalisador de paládio tal como, por exemplo, tris(dibenzilidinoacetona)paládio(0), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paládio ou aduto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) com diclorometano; uma base tal como carbonato de potássio, fosfato de potássio, t-butoxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de céσιο ou fluoreto de céσιο; e solvente tal como, por exemplo, tolueno, etanol, água ou tetra-hidrofurano, ou misturas dos mesmos, aquecimento numa gama de temperatura de cerca de 40 a cerca de 130°C. A reação é tipicamente desoxigenada com um gás inerte tal como azoto antes do aquecimento. O aquecimento pode ocorrer em equipamento de vidro convencional, um tubo selado, ou num reator a microondas durante cerca de 1 a cerca de 24h.

O composto **(28-2)** pode ser transformado no composto **(28-3)** num processo em três passos. O passo inicial envolve a remoção do grupo protetor t-butoxicarbonilo com um ácido tal como, por exemplo, ácido trifluoroacético em solvente tal como, por exemplo, diclorometano ou ácido clorídrico em dioxano à temperatura ambiente durante cerca de 1 a cerca de 24h. Subsequentemente, o uracilo pode ser introduzido tal como descrito no Esquema 4.

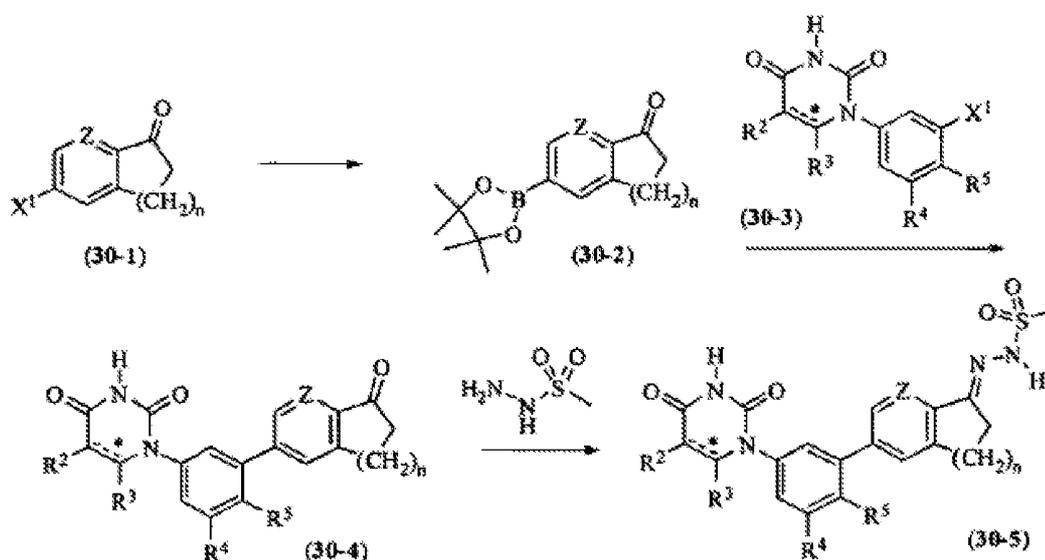
ESQUEMA 11



O composto **(28-1)**, em que cada Z é independentemente N ou CH, e R^{15} é, por exemplo, hidrogénio, $-NHSO_2Me$, $-N(SO_2Me)_2$, ou

metoxi pode ser acoplado com o composto de fórmula (29-2), em que X^1 é, por exemplo, bromo ou iodo, sob condições reacionais de para proporcionar o composto de formula (28-3). Tais condições incluem, por exemplo, o uso de catalisador de paládio tal como, por exemplo, tris(dibenzilidino-acetona)paládio(0), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), tetraquis(trifenilfosfina)-paládio, aduto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paládio(II) com diclorometano, ou bis(difenilfosfino)-ferroceno]paládio(II) diclorometano; base tal como, por exemplo, carbonato de potássio, fosfato de potássio, t-butóxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de cézio, ou fluoreto de cézio; e solvente tal como, por exemplo, tolueno, etanol, água, ou tetra-hidrofurano, ou misturas dos mesmos, aquecimento numa gama de temperatura de cerca de 40 a cerca de 130°C. A reação é tipicamente desoxigenada com um gás inerte tal como azoto antes do aquecimento. O aquecimento pode ocorrer em equipamento de vidro convencional, um tubo selado, ou num reator a microondas durante cerca de 1 a cerca de 24h.

ESQUEMA 12

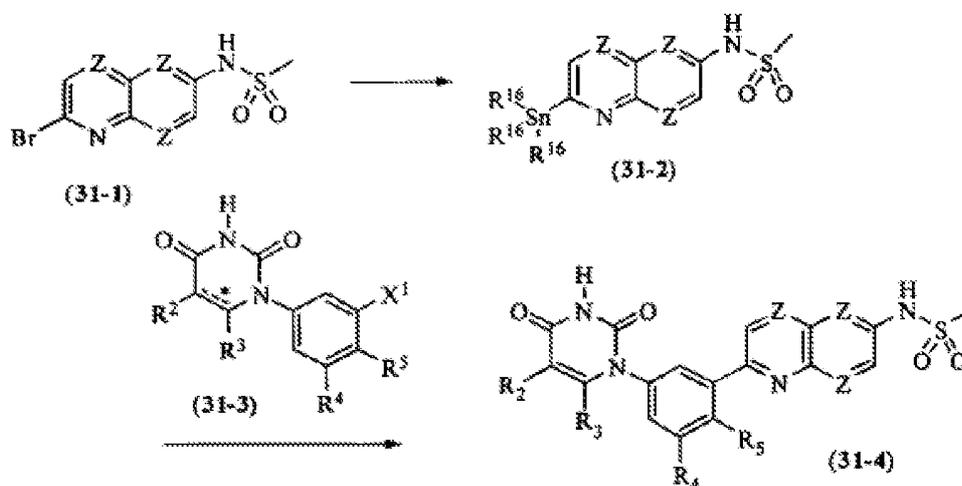


O composto (30-1), em que X^1 é bromo ou iodo, n é 1 ou 2, e Z é CH ou N , pode ser feito reagir com bis(pinacolato)diboro na presença de um catalisador tal como, por exemplo, Combiphos® Pd6, aduto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) com diclorometano,

ou acetato de paládio na presença de um ligando tal como 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenilo (XPhos), e uma base tal como acetato de potássio em solventes tais como, por exemplo, tolueno, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido a temperaturas de 60-130°C para se obter o composto (30-2). A mistura reacional é tipicamente desoxigenada com um gás inerte tal como azoto antes do aquecimento. O aquecimento pode ocorrer em equipamento de vidro convencional, um tubo selado, ou num reator a microondas durante cerca de 1 a cerca de 24h. O composto (30-3) pode ser feito reagir com o composto (30-2) para se obter o composto (30-4) utilizando as condições descritas no Esquema 11.

O tratamento do composto (30-4) com metanossulfonil-hidrazida em solvente tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, metanol, ou etanol, ou uma mistura dos mesmos desde a temperatura ambiente até cerca de 100°C durante um período de 8 a 48h proporciona o composto (30-5).

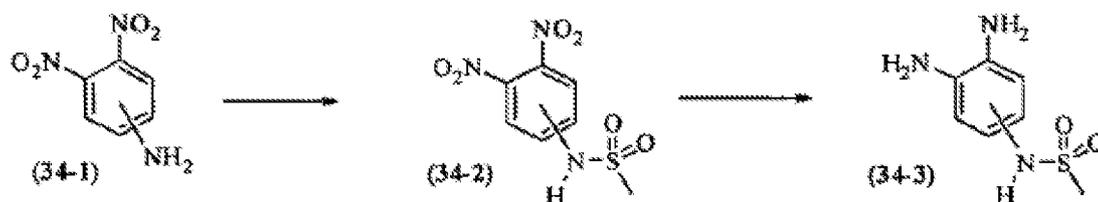
ESQUEMA 13



O composto (31-1) pode ser tratado com hexametildiostanho ou hexabutildiostanho na presença de um catalisador tal como, por exemplo, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) num solvente tal como, por exemplo, tolueno ou dioxano aquecido a cerca de 50 a cerca de 130°C para se obter o composto (31-2). O composto (31-2) pode ser tratado com o composto (31-3) na presença de catalisador tal como, por exemplo, tris(dibenzilidinoacetona)paládio(0) e ligando tal como tri(2-

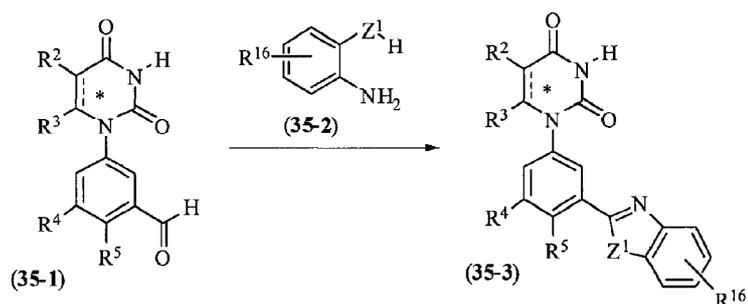
furil)fosfina em solvente tal como, por exemplo, tolueno, dioxano, ou tetra-hidrofurano aquecimento a cerca de 40 a cerca de 130°C para se obter o composto (31-4).

ESQUEMA 14

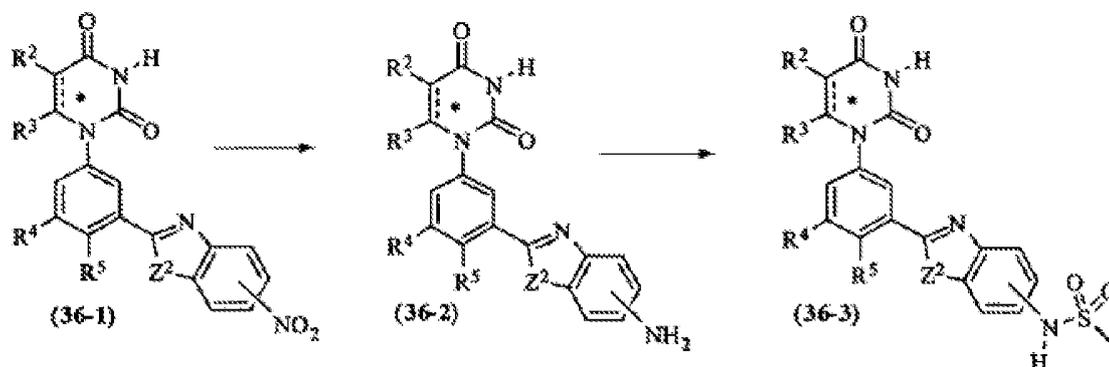


A dinitroanilina (34-1) pode ser sulfonilada com cloreto de metanossulfonilo na presença de uma base como, por exemplo, piridina num solvente tal como, por exemplo, diclorometano à temperatura ambiente durante um período de cerca de 8 a cerca de 36h para se obter o composto (34-2). O composto (34-2) pode ser convertido no composto (34-3) usando ferro em pó na presença de um ácido moderado tal como, por exemplo, cloreto de amónio ou ácido clorídrico diluído às temperaturas de refluxo numa mistura de solventes, tal como, por exemplo, metanol, água, e tetra-hidrofurano durante cerca de 1 a cerca de 12h.

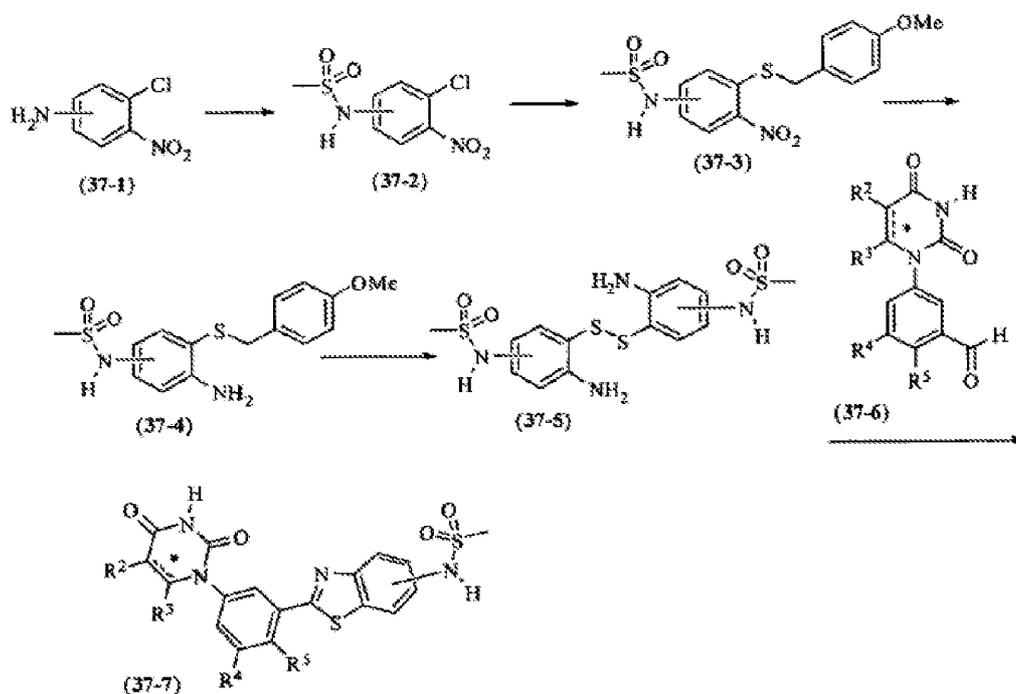
ESQUEMA 15



O Composto (35-1) pode ser feito reagir com o composto (35-2), em que Z^1 é O, S ou NH e R^{16} é hidrogénio, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ou NO_2 , na presença de carvão exposto ao ar num solvente tal como, por exemplo, tolueno aquecido de cerca de 90 a cerca de 110°C durante cerca de 24 a cerca de 72h para se obter o composto (35-3).

ESQUEMA 16

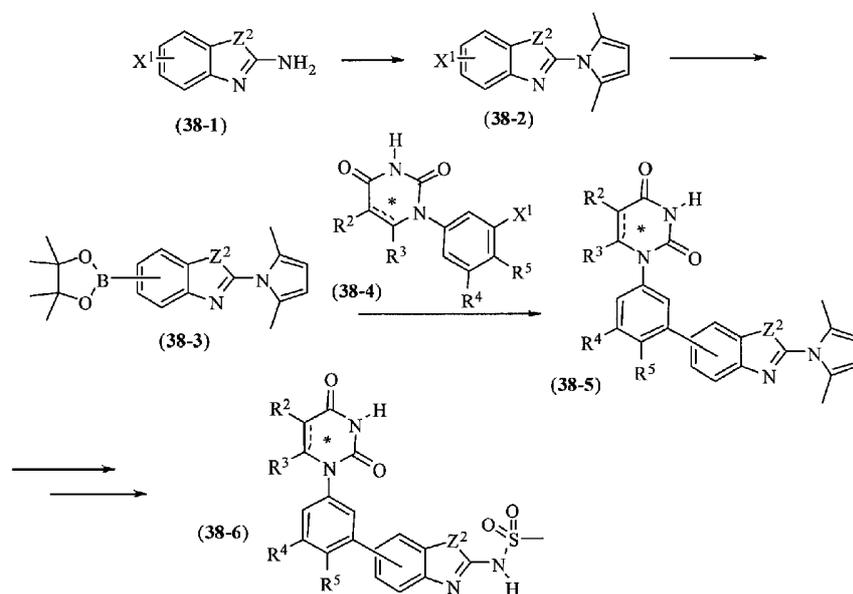
O composto (36-1), em que Z^2 é O ou S, pode ser reduzido no composto (36-2) usando ferro em pó na presença de um ácido moderado tal como, por exemplo, cloreto de amónio ou ácido clorídrico diluído a temperaturas de cerca de 60 a cerca de 90°C em solventes tais como, por exemplo, metanol, etanol, água, e tetra-hidrofurano, ou misturas dos mesmos durante cerca de 30 min a cerca de 12h. O composto (36-2) pode ser sulfonilado com cloreto de metanossulfonilo na presença de uma base como, por exemplo, piridina num solvente tal como, por exemplo, diclorometano à temperatura ambiente durante um período de cerca de 8 a cerca de 36h.

ESQUEMA 17

O composto (37-1) pode ser sulfonilado com cloreto de metanossulfonilo na presença de uma base como, por exemplo, piridina num solvente tal como, por exemplo, diclorometano à temperatura ambiente durante um período de cerca de 8 a cerca de 36h para se obter o composto (37-2). O composto (37-2) pode ser feito reagir com (4-metoxifenil)metanotiol na presença de uma base tal como, por exemplo, carbonato de potássio num solvente tal como, por exemplo, dimetilformamida aquecimento a cerca de 90 a cerca de 110°C durante cerca de 8 a cerca de 24h para se obter o composto (37-3). O composto (37-3) pode ser reduzido no composto (37-4) usando ferro em pó na presença de um ácido moderado tal como, por exemplo, cloreto de amónio ou ácido clorídrico diluído a temperaturas de cerca de 60 a cerca de 90°C num solvente tal como, por exemplo, metanol, etanol, água, e tetra-hidrofurano, ou misturas dos mesmos durante cerca de 30 min a cerca de 12h. O composto (37-4) pode ser transformado no composto (37-5) na presença de acetato de mercúrio(II), anisole e ácido trifluoroacético a cerca de 0°C durante cerca de 30 a cerca de 90 min e subsequentemente borbulhando sulfureto de hidrogénio através da mistura. O composto (37-5) pode ser tratado com o composto (37-6) na presença de ácido p-toluenossulfónico e trifetilfosfina num solvente tal como, por exemplo, tolueno aquecido ao refluxo

durante cerca de 2 a cerca de 16h para se obter o composto (37-7).

ESQUEMA 18



O composto (38-1), em que X^1 é bromo ou iodo e Z^2 é O ou S, pode ser feito reagir com 2,5-hexanodiona na presença de ácido p-toluenossulfónico e piridina aquecido em benzeno para se obter o composto de fórmula (38-2). O composto (38-2) pode ser feito reagir com bis(pinacolato)diboro na presença de um catalisador tal como, por exemplo, Combiphos® Pd6, aduto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) com diclorometano, ou acetato de paládio na presença de um ligando tal como, por exemplo, 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), e uma base tal como, por exemplo, acetato de potássio num solvente tal como, por exemplo, tolueno, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido a uma temperatura de cerca de 60 a cerca de 130°C para se obter o composto (38-3). O composto (38-3) pode ser feito reagir com o composto (38-4) para se obter o composto (38-5) sob condições reacionais de Suzuki. Tais condições incluem, por exemplo, uso de um catalisador de paládio tal como, por exemplo, di-hidrogénio-diclorobis(di-t-butilfosfinito-KP)paladato(2-), tris(dibenzilidinoacetona)paládio(0), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paládio ou aduto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) com diclorometano; uma base tal como, por exemplo, acetato de potássio, carbonato

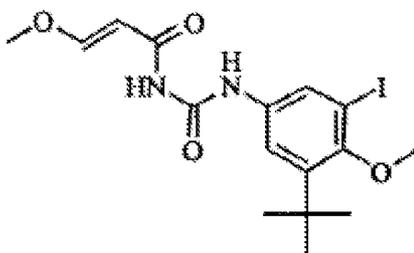
de potássio, fosfato de potássio, t-butóxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de céσιο, ou fluoreto de céσιο; e solvente tal como, por exemplo, tolueno, etanol, água ou tetra-hidrofurano, ou misturas dos mesmos aquecidos numa gama de temperatura de cerca de 40 a cerca de 130°C.

O composto (38-5) pode ser tratado com cloridrato de hidroxilamina em etanol aquecido para remover o grupo protetor de pirrolo. Posteriormente o tratamento com cloreto de metanossulfonilo na presença de uma base tal como, por exemplo, piridina num solvente tal como, por exemplo, diclorometano à temperatura ambiente ou próximo desta proporciona o composto (38-6).

EXEMPLOS

Os exemplos que se seguem são meramente ilustrativos, e não limitam de qualquer modo esta divulgação.

Exemplo A. Preparação de (E)-N-(3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxifenilcarbamoíl)-3-metoxiacrilamida.



Parte A. Preparação de 2-*terc*-butil-4-nitrofenol.

A uma solução vigorosamente agitada de 2-*terc*-butilfenol (10 g, 66,6 mmol) em heptano (67 ml) foi adicionado com gotejamento rápido uma solução de ácido nítrico a 70% (4,25 ml, 66,6 mmol) diluído com água (4,25 ml). A mistura vermelho escuro/castanho resultante foi vigorosamente agitada durante 2h. O sólido suspenso foi recolhido através de filtração lavado com hexano (300 mL), água (200 mL) e uma vez mais com hexano (200 mL) para dar origem a um pó cor de cacau que foi seco até massa constante (4,65 g, 35,6%).

Parte B. Preparação de 2-*terc*-butil-6-iodo-4-nitrofenol.

Ao produto da **Parte A** (4,5 g, 23,05 mmol) dissolvido em MeOH (120 ml) e água (30 mL) foi adicionado gota a gota monocloreto de iodo (1,155 ml, 23,05 mmol) durante um período de 10 min. A mistura foi agitada durante 2h e diluída em 1 L de água e deixada em repouso até ao dia seguinte. O material sólido foi recolhido através de filtração e lavado com 3x50 mL de água e seco sob vácuo até ao dia seguinte para se obter um sólido acastanhado (7,14 g, 96%).

Parte C. Preparação de 1-*terc*-butil-3-iodo-2-metoxi-5-nitrobenzeno.

A uma solução arrefecida em banho de gelo do produto da **Parte B** (5,5 g, 17,13 mmol) em MTBE (15 ml) num recipiente pressurizável de 50 mL foi adicionado TMS diazometano 2,0 M (12,85 ml, 25,7 mmol) seguido de adição gota a gota de metanol (1,0 mL) resultando em borbulhamento calmo. O recipiente foi selado e agitado à temperatura ambiente durante 16h, arrefecido, e a pressão foi libertada. A solução foi fracionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com HCl 1,0M, solução saturada de carbonato de potássio, e NaCl saturado. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar origem a um óleo vermelho o qual foi usado sem purificação (5.4 g, 84%).

Parte D. Preparação de 3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxianilina.

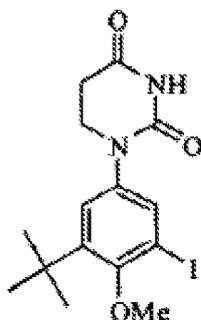
Uma mistura do produto da **Parte C** (5,80 g, 17,31 mmol), cloreto de amónio (1,389 g, 26,0 mmol), e ferro (4,83 g, 87 mmol) em THF/MeOH/água (200 mL total, 2/2/1) foi refluxada durante 2h, arrefecida e filtrada através de Celite. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi fracionado entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para dar origem a um óleo castanho (5,28 g, 100% rendimento).

Parte E. Preparação de (E)-N-(3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxifenilcarbamoíl)-3-metoxiacrilamida.

A uma solução do produto da **Parte E** (3,05 g, 10 mmol) em DMF (50 ml) a -20°C sob N₂ foi adicionado com gotejamento

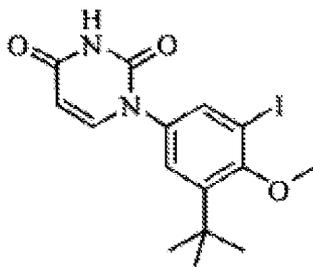
rápido uma solução 0,4M de isocianato de (E)-3-metoxiacrilóilo (50,0 ml, 20,00 mmol, preparada pelo método de Santana *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.* 36:293 (1999) em benzeno. A solução foi agitada durante 15 min a -20°C , aquecida à temperatura ambiente durante 45 min e diluída em EtOAc. A fase de EtOAc foi lavada com 4 x 300 mL de água, 2 x 100 mL de salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada para se obter um sólido castanho. O resíduo foi triturado em Et_2O /hexano para dar origem a um pó fino que foi recolhido através de filtração e seco to para se obter um pó acastanhado (2.46 g, 57%).

Exemplo B. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxifenil)di-hidropirimidino-2,4(1H,3H)diona.



A uma suspensão do produto do **Exemplo A** (2,46 g, 5.69 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionada uma solução de 5,5 mL de H_2SO_4 em 50 mL de água e a mistura foi aquecida a 110°C durante 2,5h para dar origem a uma solução límpida. A solução foi arrefecida e diluída com 50 mL de água sob agitação para se obter um sólido quase branco que foi recolhido através de filtração, lavado com água e seco (2.06 g, 90%).

Exemplo C. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.



Parte A. Preparação de 2-*terc*-butil-4,6-di-iodofenol.

Uma solução de 2-*terc*-butilfenol (20,0 g, 133 mmol) em metanol (266 mL) foi tratada com pastilhas de hidróxido de sódio (6,39 g, 160 mmol). A mistura foi agitada até a totalidade do hidróxido de sódio ter dissolvido e foi posteriormente arrefecida em banho de gelo-sal a -2°C. Foi adicionado iodeto de sódio (15,0 g, 100 mmol) e posteriormente foi adicionada gota a gota solução de hipoclorito de sódio a 10% (45 ml, 73,3 mmol) a um ritmo tal que a temperatura da solução não ultrapassasse os 1,3°C. Esta sequência de eventos foi repetida (3x) até terem sido adicionados um total de 60 g (400 mmol) de iodeto de sódio e a solução de hipoclorito de sódio foi adicionada até a cor da solução mudar de amarelo esverdeado claro para a cor de chá gelado fraco. Isto só necessitou de 16 mL do total de 180 mL de solução hipoclorito de sódio solução medida. Com arrefecimento contínuo a cerca de 2°C, foi adicionada gota a gota uma solução de tiosulfato de sódio penta-hidratado (20 g) em água (100 mL) durante 20 min. Após adição, a solução foi acidificada até pH 3 através de adição gota a gota de ácido clorídrico concentrado (necessários cerca de 35 mL dos 40 mL colocados no funil de carga). O precipitado foi recolhido através de filtração e lavado com >1 litro de água. O sólido cor-de-salmão foi sugado tão seco quanto possível, e seco numa estufa de vácuo a 50°C durante 18h. Estes procedimentos proporcionaram o produto (49,61 g, 93%) sob a forma de um sólido acastanhado.

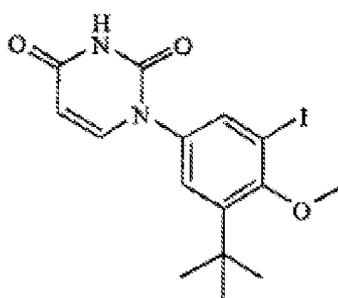
Parte B. Preparação de 1-*terc*-butil-3,5-di-iodo-2-metoxibenzeno.

Uma solução do produto da Parte **A** (20,0 g, 49,7 mmol) em acetona (140 mL) foi tratada com iodeto de metilo (3,9 ml, 8,83 g, 62,2 mmol) e solução de hidróxido de sódio a 50 % (p/p) (3,02 ml, 4,58 g, 57,2 mmol) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 48h. A mistura foi concentrada *in vacuo* até um volume de cerca de 50-60 ml, seguido de diluição com heptano (80 mL) e água (50 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio. A secagem (Na₂SO₄) e concentração *in vacuo* proporcionou o produto (20,59 g, 99%) sob a forma de um óleo amarelo claro.

Parte C. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

Uma suspensão do produto da Parte **B** (12,04 g, 28,9 mmol), uracilo (3,89 g, 34,7 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (1,29 g, 5,79 mmol) e fosfato de potássio tribásico (12,9 g, 60,8 mmol) em DMSO (181 mL) foi desgaseificada através de borbulhamento com azoto durante 1h. A mistura foi posteriormente tratada com iodeto de cobre(I) (551 mg, 2,89 mmol) e a desgaseificação continuou durante mais 10 min. A mistura foi posteriormente aquecida a 60°C durante 18h. A mistura foi posteriormente vertida em água (600 mL) e acidificada até pH 3 através da adição de solução de ácido clorídrico 4N. A mistura foi diluída com acetato de etilo, e a fase orgânica foi extraída com água (3x), solução saturada de cloreto de amónio (1x) e solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi seca e tratada com (3-mercaptopropil)sílica gel, seguido de agitação durante 2h. A mistura foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O sólido obtido foi triturado com éter-acetato de etilo (>10:1) e recolhido através de filtração e lavado com éter. Após secagem em estufa de vácuo a 50°C durante 2h, estes procedimentos proporcionaram o produto (2,75 g) sob a forma de um sólido branco. As águas mães foram concentradas *in vacuo* para proporcionar um sólido âmbar. Este material foi cromatografado num cartucho de sílica gel Flash 65, eluindo com 20-100% de acetato de etilo em hexanos. Estes procedimentos proporcionaram um sólido quase branco, o qual foi triturado com éter-hexanos e recolhido através de filtração. Após secagem em estufa de vácuo durante 3h, estes procedimentos proporcionaram mais 4,31 g do produto sob a forma de um sólido branco. Rendimento total: 7,06 g (61%).

Exemplo D. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.



Parte A. Preparação de 2-*terc*-butil-4,6-di-iodofenol.

2-*terc*-Butilfenol (99,95 g, 665,36 mmol) foi dissolvido em 1250 mL de metanol e convertido no correspondente fenóxido com 31,96 g (799,0 mmol, 1,2 equiv.) de hidróxido de sódio agitando as pastilhas de hidróxido de sódio à temperatura ambiente, e posteriormente arrefecendo a mistura reacional num banho de gelo/sal. Foram adicionados à solução reacional arrefecida em quatro porções iguais, iodeto de sódio (299,34 g, 1997,07 mmol, 3,0 equiv.) e lixívia a 8,3% (1265,83 g, 1411,39 mmol, 2,1 equiv.), sendo a lixívia adicionada enquanto se mantinha a mistura reacional a 0°C. Foram adicionados 500 mL de solução de tiosulfato de sódio a 20% (p/p) durante um período de 18 minutos, com a temperatura a subir de $-0,6^{\circ}\text{C}$ a $2,5^{\circ}\text{C}$. O pH da mistura reacional foi ajustado a aproximadamente 3 através da adição de 197,5 mL de HCl conc. durante um período de 97 min com a temperatura da reação indo de $1,2^{\circ}\text{C}$ a $4,1^{\circ}\text{C}$. A suspensão resultante foi filtrada, e o bolo de filtração molhado foi lavado com ~2 L de água. Deixou-se o bolo de filtração molhado no funil de Buchner sob vácuo até ao dia seguinte (aproximadamente 15h) para proporcionar 289,33 g (rendimento ajustado com a potência = 254,61 g) do produto título.

Parte B. Preparação de 1-*terc*-butil-3,5-di-iodo-2-metoxibenzeno.

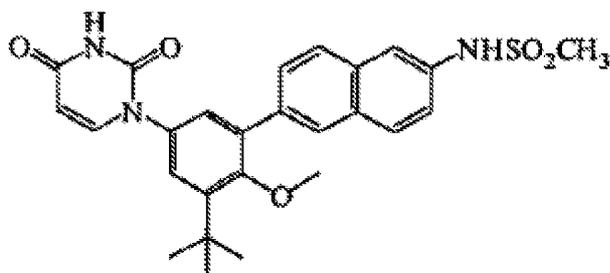
O produto da Parte **A** (doseamento de 93%, 21,6 g, 50 mmol) foi dissolvido em 140 ml de acetona. Foi adicionado iodeto de metilo (4,2 ml, 67,5 mmol, 1,35 equiv.), seguido de hidróxido de sódio aquoso a 50% (5,0 g, 62,5 mmol, 1,25 equiv.). A mistura reacional foi agitada até ao dia seguinte, foi posteriormente concentrada até aproximadamente 50-60 mL. Foram

adicionados 80 mL de heptanos seguido de 50 mL de água, e as fases foram agitadas e separadas, e a fase aquosa foi novamente extraída com 20 mL de heptanos. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas duas vezes cada uma com 50 mL de NaCl aquoso a 10% para proporcionar 91,1 gramas de uma solução em heptano, a qual foi doseada como contendo 19,1 g do composto do título.

Parte C. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

Uracilo (33,3 g, 297 mmol, 1,2 equiv.), K_3PO_4 (106 g, 500 mmol, 2,1 equiv.), CuI (4,6 g, 24,2 mmol, 0,1 equiv.), e *N*-(2-cianofenil)picolinamida (6,4 g, 28,7 mmol, 0,12 equiv.) foram carregados num balão e inertizados com árgon. O 1-*terc*-butil-3,5-di-iodo-2-metoxibenzeno foi trocado de solvente para MeCN, dissolvido em 1 L de DMSO e purgado com árgon e adicionado aos sólidos. A mistura reacional foi aquecida a 60°C durante 16h. Após arrefecimento, a mistura reacional foi diluída com 2 L de EtOAc e lavada com 2,6 L de água (reextraída com 3 x 1 L de EtOAc). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 2 x 1 L de $(CuOAc)_2$ 0,25M posteriormente 2 x 830 mL de NH_4Cl a 15% posteriormente 800 mL de salmoura. A fase orgânica foi posteriormente concentrada e expulsa com 1 L de heptano, posteriormente triturada com heptano:*i*PrOAc 85:15 (v/v) refluxante durante 4h. Após arrefecimento, o produto foi recolhido através de filtração e lavado com 330 mL adicionais de heptanos:EtOAc 85:15 v/v para se obter após secagem 66,9 g (70% rendimento) do produto sob a forma de um sólido branco.

Exemplo E. Preparação de *N*-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.



Uma solução de 100 mL de água e 300 mL de THF foi purgada com azoto e foi posteriormente transferida através de uma cânula e pressão de azoto para um balão contendo 19,9965 g (49,96 mmol) do produto do **Exemplo D**, 20,8234 g (59,97 mmol, 1,20 equivalentes) de *N*-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)metanossulfonamida, e 21,8711 g (103,03 mmol, 2,06 equivalentes) de fosfato de potássio que tinham sido borbulhados com azoto. A solução resultante foi novamente borbulhada com azoto.

THF (100 mL) foi purgado com azoto e posteriormente transferido através de cânula e pressão de azoto para um balão contendo 462,8 mg (0,51 mmol, 0,01 equivalentes) de Pd₂dba₃ e 735,8 mg (2,52 mmol, 0,05 equivalentes) de 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfoadamantano, que tinha sido purgado com azoto. A solução resultante foi novamente purgada com azoto.

A solução inicial THF/água foi transferida através de cânula e pressão de azoto para um balão contendo o catalisador e ligando em THF. A mistura reacional foi aquecida a 50°C e agitada até ao dia seguinte sob pressão positiva de azoto. Foi retirada uma amostra da mistura reacional na manhã seguinte. O HPLC da amostra apresentava 0,28 %PA de material de partida iodouracilo, 76,8 %PA de produto, e 5,2 %PA de boronato.

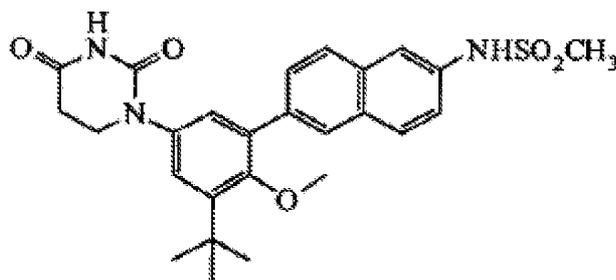
A mistura reacional foi arrefecida à temperatura ambiente e lavada, em três porções, com uma solução de 5,84 g de L-cisteína e 81,4 g de cloreto de sódio em 550 mL de água que tinha sido purgada com azoto. A solução em THF foi filtrada através de uma camada de Celite. A camada foi lavada com 100 mL de THF, os quais foram combinados com a primeira solução de THF. A solução em THF solução foi concentrada no evaporador rotativo até 136 g. À suspensão de cor branca foram adicionados 405 mL de acetato de etilo com boa agitação. A suspensão foi filtrada após agitação de um dia para o outro. O bolo molhado foi lavado com 2 x 50 mL de acetato de etilo. O sólido, um solvato de acetato de etilo, foi seco na estufa de vácuo a 50°C. Pesava 25,49 g.

O sólido e 8,7 g de sílica gel derivatizada com 3-mercaptopropilo foi agitado em 500 mL de THF posteriormente

filtrado através de uma camada de Celite. O filtrado foi concentrado no evaporador rotativo para dar origem a 13,08 g de sólido branco. O sólido que tinha ficado filtrado na camada de Celite foi extraído com 500 mL de THF a 60°C. A solução em THF foi concentrada até 66 g e tratada com 206 mL de acetato de etilo. O sólido que precipitou foi filtrado e seco, proporcionando 9,13 g de produto. Este sólido foi combinado com o primeiro sólido e suspenso em 100 mL de etanol absoluto 3A. Foi filtrado e seco na estufa de vácuo a 50°C para se obter 20,74 g de produto.

Exemplo 1. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IA-L0-2.9**).

Parte A. Preparação de ácido 6-bromo-2-naftóico.



Uma solução de 6-bromo-2-naftoato de metilo (7,70 g, 29,0 mmol) em 2:1 THF:água (150 mL) foi tratada com hidróxido de lítio hidratado (2,44 g, 58,1 mmol) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 48h. Concentrado sob vácuo, diluído com água e arrefecido a 0°C. Acidificado até pH3 com HCl 4N. Os sólidos foram recolhidos através de filtração, dissolvidos em tolueno-EtOAc (cerca de 2 L) e lavados com salmoura. Secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados sob vácuo. O sólido castanho foi triturado com éter, recolhido através de filtração, e seco sob vácuo para se obter o composto do título sob a forma de sólido quase branco (5,07 g, 70%).

Parte B. Preparação de 6-bromonaftalen-2-amina.

Uma solução do produto da **Parte A** (5,07 g, 20,19 mmol) e trietilamina (4,22 ml, 3,07 g, 30,3 mmol) em DMF anidro (155 mL) foi tratada com a difenilfosforoílazida (6,55 ml, 8,34 g, 30,3 mmol) seguido de agitação à temperatura ambiente

durante 3h. A solução foi posteriormente tratada com água (20 mL) seguida de aquecimento a 100°C durante 1h. A solução foi arrefecida e o balão equipado com uma cabeça de destilação de comprimento curto e o DMF removido por destilação sob alto vácuo. O resíduo sólido foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio. Filtrado através de Celite e o filtrado foi lavado com água (3x) e posteriormente com salmoura. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo para se obter o composto do título sob a forma de sólido bege (4,48 g, 100%).

Parte C. Preparação de 6-bromonaftalen-2-ilcarbamato de benzilo.

Uma mistura do produto da Parte **B** (1,79 g, 8,06 mmol) e solução saturada de bicarbonato de sódio (18 ml) em acetona (40 mL) a 0 °C foi tratada gota a gota com cloroformato de benzilo. A mistura foi agitada a 0°C durante 1h, e posteriormente deixou-se gradualmente aquecer até à temperatura ambiente durante 18h. A mistura foi diluída com EtOAc e água e as fases separadas. A fase orgânica foi extraída com água e lavada com salmoura. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu origem ao composto do título sob a forma de sólido cor-de-rosa (1,5 g, 52%).

Parte D. Preparação de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ilcarbamato de benzilo.

Um tubo de Schlenk re-selável contendo uma solução do produto da Parte **C** (1,42 g, 3,99 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,11 g, 4,39 mmol), e acetato de potássio (1,17 g, 11,96 mmol) em DMF (28 mL) foi desgaseificado através de três ciclos de congelamento-descongelamento. A solução foi tratada com complexo de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) e diclorometano (98 mg, 0,12 mmol), seguido de desgaseificação através de dois ciclos adicionais de congelamento-descongelamento. O tubo de Schlenk foi posteriormente selado e a mistura aquecida a 80°C durante 18h. Arrefecida e diluído com acetato de etilo e água. A mistura foi tratada com Darco G-60 e posteriormente foi filtrada

através de Celite. O filtrado foi extraído com água (4x) e solução saturada de cloreto de sódio. Seco em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado sob vácuo proporcionou um óleo castanho claro. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexano deu origem ao composto do título sob a forma de óleo incolor (910 mg, 57%).

Parte E. Preparação de 2-*terc*-butil-4-nitrofenol.

A uma solução vigorosamente agitada de 2-*terc*-butilfenol (10 g, 66,6 mmol) em heptano (67 ml) foi adicionada com gotejamento rápido uma solução de ácido nítrico 70% (4,25 ml, 66,6 mmol) diluído com água (4,25 ml). A mistura vermelho escuro/castanho resultante foi vigorosamente agitada durante 2h. O sólido suspenso foi recolhido através de filtração lavado com hexano (300 mL), água (200 mL) e uma vez mais com hexano (200 mL) para se obter um pó cor de cacau que foi seco até massa constante (4,65 g, 35,6%).

Parte F. Preparação de 2-bromo-6-*terc*-butil-4-nitrofenol.

Uma solução do produto da Parte **E** (1,0 g, 5,12 mmol) em ácido acético glacial (10,25 mL) foi tratada em porções com bromidrato de perbrometo de piridina (1,80 g, 5,63 mmol) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2h. Foi adicionado bromidrato de perbrometo de piridina adicional (3,6 g) em duas porções e após outras 3h de agitação, a reação estava completa. A mistura foi vertida em água gelada, e a mistura tratada com uma pequena quantidade de sulfito de sódio. O sólido resultante foi filtrado e seco sob vácuo para se obter o composto do título sob a forma de sólido castanho (1,40 g, 100%).

Parte G. Preparação de 1-bromo-3-*terc*-butil-2-metoxi-5-nitrobenzeno.

Uma solução do produto da Parte **F** (1,40 g, 5,11 mmol) em *t*-butilmetiletér-metanol 10:1 (25,5 mL) foi tratada com trimetilsilildiazometano 2,0M em éter (5,1 ml, 10,21 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 18h. A mistura foi concentrada sob vácuo para proporcionar um óleo amarelo, que foi purificado através de cromatografia em coluna

de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos para se obter o composto do título sob a forma de óleo amarelo (1,36 g, 92%).

Parte H. Preparação de 3-bromo-5-*terc*-butil-4-metoxifenilcarbamato de *terc*-butilo.

Uma solução do produto da Parte **G** (960 mg, 3,33 mmol) em metanol (17 ml) foi tratada com platina a 5% em carvão sulfurado (100 mg), seguido de hidrogenação sob pressão de balão durante 3h, e posteriormente filtrada através de Celite e concentrada sob vácuo para proporcionar a 3-bromo-5-*terc*-butil-4-metoxianilina sob a forma de óleo amarelo (860 mg, 3,33 mmol, 100%). Uma solução deste material em THF (17 mL) foi tratada com dicarbonato de di-*terc*-butilo (800 mg, 3,66 mmol) seguido de aquecimento ao refluxo durante 2h. A concentração sob vácuo proporcionou um sólido bege, o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos. O sólido foi triturado com hexanos, recolhido através de filtração, e seco sob vácuo para se obter o composto do título sob a forma de um sólido quase branco (890 mg, 75%).

Parte I. Preparação de 6-(3-*terc*-butil-5-(*terc*-butilcarbamoíl)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilcarbamato de benzilo.

Tolueno (928 μ l) e EtOH (928 μ l) foram combinados com o produto da Parte **H** (133 mg, 0,37 mmol), o produto da Parte **D** (299 mg, 0,74 mmol) e carbonato de sódio 1M (371 μ l, 0,37 mmol) e foram desgaseificados durante 20 min com azoto. Foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (8,6 mg, 7,4 μ mol) e a desgaseificação continuou 5-10 min. Aquecido a 85-90°C durante 18h, arrefecido e concentrado sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu origem ao composto do título (102 mg, 49%).

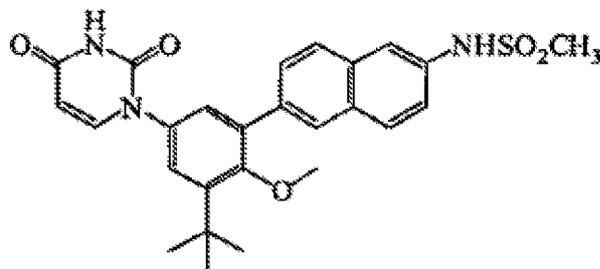
Parte J. Preparação de 6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilcarbamato de benzilo.

Uma solução do produto da Parte **I** (100 mg, 0,18 mmol) em CH₂Cl₂ (1,0 ml) foi tratada com ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,5 mmol) à temperatura ambiente durante 1h. Concentrada sob vácuo. Dissolvida em acetato de etilo, lavada com 10% NaHCO₃, salmoura. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. Dissolvida em tolueno (1,0 ml) e adição de Et₃N (25 µl, 0,18 mmol) e ácido acrílico (13 µl, 0,19 mmol) e a mistura foi refluxada durante 16h. Concentrada sob vácuo. Dissolvida em ácido acético (1,0 ml, 17,5 mmol) e adicionou-se ureia (11,9 mg, 0,20 mmol) e refluxou-se durante 72h. Arrefecida e vertida em água gelada, extraída três vezes com CHCl₃, extratos combinados, secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu origem ao composto do título (57,5 mg, 58%).

Parte K. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Combinou-se o produto da Parte **J** (56 mg, 0,10 mmol) e EtOAc (1,0 ml) e adicionou-se paládio 10% em carvão (10 mg). Agitou-se sob pressão de balão de H₂ gasoso durante 16h. Filtrado através de Celite e concentrado sob vácuo. Dissolvido em CH₂Cl₂ (1,0 ml), adicionou-se Et₃N (16 µl, 0,115 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (8,7 µl, 0,112 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 30 min. Concentrado sob vácuo e a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu origem ao composto do título (10 mg, 20%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,34-1,48 (m, 9 H) 2,71 (t, *J*=6,62 Hz, 2H) 3,08 (s, 3H) 3,21 (s, 3 H) 3,82 (t, *J*=6,62 Hz, 2H) 7,26 (s, 2H) 7,41 (dd, *J*=8,82, 1,84 Hz, 1H) 7,59-7,76 (m, 2H) 7,89 - 8,04 (m, 3H) 10,03 (s, 1H) 10,34 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 496 (M+H)⁺; (ESI-) *m/z* 494 (M-H)⁻.

Exemplo 2A. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.3**).



Parte A. Preparação de N-(6-bromonaftalen-2-il)metanossulfonamida.

Uma solução do produto do **Exemplo 1, Parte B** (4,48 g, 20,17 mmol) em piridina (100 mL) foi tratada gota a gota com cloreto de metanossulfonilo (1,97 ml, 2,89 g, 25,2 mmol) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1h. Diluída com tolueno e concentrada sob vácuo duas vezes. O resíduo foi extraído com EtOAc e lavado com água, ácido cítrico 1M e salmoura. Tratada com Darco G-60, seca em Na₂SO₄, filtrada através de Celite e concentrada sob vácuo. O sólido foi triturado com éter-hexano, recolhido através de filtração e seco sob vácuo para se obter o composto do título sob a forma de sólido cor-de-rosa pálido (3,32 g, 55%).

Parte B. Preparação de N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Uma mistura do produto da Parte **A** (1,00 g, 3,33 mmol), bis(pincolato)diboro (1,27 g, 5,00 mmol), acetato de potássio (0,98 g, 9,99 mmol) e Combiphos Pd6 (84 mg, 0,17 mmol) em tolueno (22 ml) foi aquecida ao refluxo durante 3h. Arrefecida e diluída com acetato de etilo e água. A mistura foi tratada com Darco G-60 e filtrada através de Celite. O filtrado foi lavado com água e salmoura. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. O óleo foi dissolvido em éter e precipitado através da adição de hexanos. O produto foi recolhido através de filtração e lavado com hexanos. Evaporação do filtrado e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos. O composto do título da

crystalização e cromatografia foi obtido sob a forma de um sólido branco (927 mg, 80%).

Parte C. Preparação de 3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

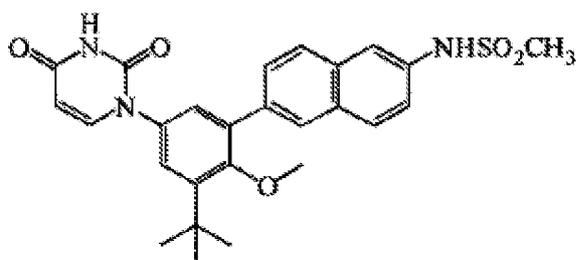
Combinou-se o produto do **Exemplo 1, Parte H** (87 mg, 0,243 mmol), o produto da **Parte B** (169 mg, 0,486 mmol), tolueno (1,0 ml), etanol (1,0 ml) e carbonato de sódio (0,243 ml, 0,243 mmol) num tubo selado e desgaseificou-se com N₂ gasoso durante 20 min. Foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (5,61 mg, 4,86 μmol) e a desgaseificação continuou por mais 5-10 min. Aqueceu-se a 90-95°C durante 16h. Arrefeceu-se e concentrou-se sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu origem ao composto do título (92,2 mg, 76%).

Parte D. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Uma solução do produto da **Parte C** (90 mg, 0,180 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 ml) foi tratada com ácido trifluoroacético (1,0 ml, 12,98 mmol) à temperatura ambiente durante 1h. Concentrada sob vácuo, dissolvido o resíduo em EtOAc, lavado com NaHCO₃ 10%, e salmoura. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. Dissolvido em DMF (1,4 ml) e arrefecido a -25°C e adicionou-se isocianato de (E)-3-metoxiacrilóilo (0,633 ml, 0,361 mmol) gota a gota mantendo ao mesmo tempo a temperatura abaixo de -10°C. Aquecido à temperatura ambiente e agitado durante 2h. Vertido em éter, lavado com água, e salmoura. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. Adicionou-se uma mistura de H₂SO₄ (0,1 ml, 1,876 mmol), água (1,0 ml) e EtOH (1,0 ml) e agitou 16h a 100°C. Arrefecida e concentrada sob vácuo. Vertida em água, extraída com EtOAc, extratos combinados e lavados com salmoura. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com MeOH/CHCl₃ deu origem ao composto do título (53 mg, 59%).
¹H RMN (300 MHz DMSO-*d*₆) δ 1,42 (s, 9 H) 3,08 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 5,65 (d, *J*=7,72 Hz, 1H) 7,34 (dd, *J*=15,81, 2,57 Hz, 2 H) 7,42 (dd, *J*=8,82, 1,84 Hz, 1H) 7,65 - 7,76 (m, 2 H) 7,80

(d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,96 (t, $J=8,27$ Hz, 2 H) 8,02 (s, 1H) 10,04 (s, 1H) 11,41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 494 (M+H)⁺; (ESI-) m/z 492 (M-H)⁻.

Exemplo 2B. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.3**).



Parte A. Preparação de 2-*terc*-butil-6-iodo-4-nitrofenol.

Ao produto do **Exemplo 1, Parte E** (4,5 g, 23,05 mmol) dissolvido em MeOH (120 ml) e água (30 mL) foi adicionado monocloreto de iodo (1,155 ml, 23,05 mmol) gota a gota durante um período de 10 min. A mistura foi agitada durante 2h e diluída em 1 L de água e deixada em repouso até ao dia seguinte. O material sólido foi recolhido através de filtração e lavado 3 x 50 ml com água e seco sob vácuo até ao dia seguinte para dar origem a um sólido acastanhado (7,14 g, 96%).

Parte B. Preparação de 1-*terc*-butil-3-iodo-2-metoxi-5-nitrobenzeno.

A uma solução arrefecida em banho de gelo do produto da Parte **A** (5,5 g, 17,13 mmol) em MTBE (15 ml) num recipiente pressurizável de 50 mL foi adicionado trimetilsilil diazometano 2,0M (12,85 ml, 25,7 mmol) seguido de adição gota a gota de metanol (1,0 mL) resultando em borbulhamento suave. O recipiente foi selado e agitado à temperatura ambiente durante 16h, arrefecido e a pressão foi libertada. A solução foi fracionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com HCl 1,0M, solução saturada de carbonato de potássio, e NaCl saturado. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada obtendo-se um óleo vermelho o qual foi usado sem purificação (5,4 g, 84%).

Parte C. Preparação de 3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxianilina.

Uma mistura do produto da Parte **B** (5,80 g, 17,31 mmol), cloreto de amônio (1,389 g, 26,0 mmol), e ferro (4,83 g, 87 mmol) em THF/MeOH/água (200 ml total, 2/2/1) foi refluxada durante 2h, arrefecida e filtrada através de Celite. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi fracionado entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada para se obter um óleo castanho (5,28 g, 100% rendimento).

Parte D. Preparação de (E)-N-(3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxifenilcarbamoíl)-3-metoxiacrilamida.

A uma solução do produto da Parte **C** (3,05 g, 10 mmol) em DMF (50 ml) a -20 °C sob N₂ foi adicionado com gotejamento rápido uma solução em benzeno de isocianato de (E)-3-metoxiacrilóilo 0,4M (50,0 ml, 20,00 mmol, preparado pelo método de Santana *et al.*, *J. Heterocyclic. Chem.* 36:293 (1999)). A solução foi agitada durante 15 min a -20 °C, aquecida à temperatura ambiente durante 45 min e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura. Seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada obtendo-se um sólido castanho. O resíduo foi triturado em Et₂O/hexano para dar origem a um pó fino o qual foi recolhido através de filtração e seco sob vácuo para se obter o composto do título sob a forma de pó acastanhado (2,46 g, 57%).

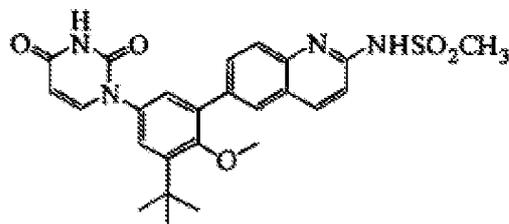
Parte E. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxifenil)di-hidropirimidino-2,4(1H,3H)diona.

A uma suspensão do produto da Parte **D** (2,46 g, 5,69 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionada uma solução de 5,5 mL de H₂SO₄ em 50 ml de água e a mistura foi aquecida a 110°C durante 2,5h obtendo-se uma solução límpida. Arrefecida e diluída com 50 ml de água sob agitação para dar origem a um sólido quase branco o qual foi recolhido através de filtração, lavado com água e seco sob vácuo para se obter o composto do título (2,06 g, 90%).

Parte F. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Num tubo de microondas, o produto da Parte **E** (104 mg, 0,26 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (108 mg, 0,31 mmol), e solução 1,0M de carbonato de sódio (312 μ L, 0,31 mmol) em etanol-tolueno 1:1 (1,7 mL) foi desgaseificado através de borbulhamento com azoto durante 15 min. Foi adicionado complexo de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenopaládio(II) e diclorometano (9 mg, 0,011 mmol), e a desgaseificação continuou durante mais 5 min. O tubo foi selado e aquecido com microondas a 100°C durante 1h. Diluído com diclorometano e lavado com solução 1M de ácido cítrico e salmoura. A fase orgânica foi posteriormente agitada com (3-mercaptopropil)sílica gel durante 1h. Filtrada através de Celite e concentrada sob vácuo. Triturado com éter, metanol, e novamente com éter para se obter o composto do título sob a forma de um sólido quase branco (32 mg, 25 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,41 (d, $J=1,84$ Hz, 1H) 10,04 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 7,96 (t, $J=8,09$ Hz, 2 H) 7,80 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,63 - 7,79 (m, 2 H) 7,35 - 7,45 (m, 1H) 7,37 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,32 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 5,65 (dd, $J=8,09, 2,21$ Hz, 1H) 3,25 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 1,43 (s, 9 H), MS (+ESI) m/z (abundância relativa): 494 (100, M+H), 511 (90, M+NH₄), 987 (20, 2M+H), 1009 (8, 2M+Na).

Exemplo 3. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)quinolin-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.5**).



Parte A. Preparação de (E)-N-(4-bromofenil)-3-metoxiacrilamida.

Combinou-se 4-bromoanilina (285 mg, 1,659 mmol), CH₂Cl₂ (2,0 ml) e piridina (0,25 ml, 3,09 mmol) e adicionou-se lentamente cloreto de (E)-3-metoxiacrilóilo (200 mg, 1,659 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 2h. O sólido amarelo resultante foi filtrado e lavado com água. O

sólido foi seco sob vácuo para se obter o composto do título (406 mg, 96%).

Parte B. Preparação de 6-bromoquinolin-2(1H)-ona.

O produto da Parte **A** (395 mg, 1,542 mmol) foi adicionado em porções a H₂SO₄ (4,5 ml). Agitado durante 3h à temperatura ambiente, vertido em gelo picado. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo para se obter o composto do título (203 mg, 59%).

Parte C. Preparação de 6-bromo-2-cloroquinolina.

A oxicloreto de fósforo (2,5 ml, 26,8 mmol) foi adicionado, em porções, o produto da Parte **B** (200 mg, 0,893 mmol). Refluxou-se durante 1h, arrefeceu-se à temperatura ambiente e verteu-se em gelo picado. Extraiu-se com CHCl₃, os extratos foram combinados, seco em MgSO₄, filtrados e concentrados sob vácuo para se obter o composto do título (173 mg, 80%).

Parte D. Preparação de 6-bromo-2-aminoquinolina.

O produto da Parte **C** (173 mg, 0,713 mmol), acetamida (843 mg, 14,27 mmol) e carbonato de potássio (493 mg, 3,57 mmol) foram combinados e aquecidos a 200°C durante 2h. Arrefeceu-se à temperatura ambiente, após o que solidificou. Dissolveu-se numa mistura de CHCl₃ e água. A fase aquosa foi extraída duas vezes mais com CHCl₃, os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com MeOH/CHCl₃ deu origem ao composto do título (92 mg, 58%).

Parte E. Preparação de N-(6-bromoquinolin-2-il)-N-(metilsulfonil)metanossulfonamida.

Combinou-se o produto da Parte **D** (90 mg, 0,403 mmol) e CH₂Cl₂ (2,0 ml) e adicionou-se trietilamina (0,062 ml, 0,444 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (0,035 ml, 0,444 mmol). Agitou-se 16h à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (0,062 ml, 0,444 mmol) e cloreto de

metanossulfonilo (0,035 ml, 0,444 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 1h. Diluiu-se com EtOAc, lavou-se com ácido cítrico 10%, NaHCO₃ 10% e salmoura. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. Dissolveu-se em EtOAc e verteu-se o hexano em excesso. O sólido foi recolhido através de filtração para se obter o composto do título (94 mg, 61%).

Parte F. Preparação de N-(metilsulfonil)-N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-il)metanossulfonamida.

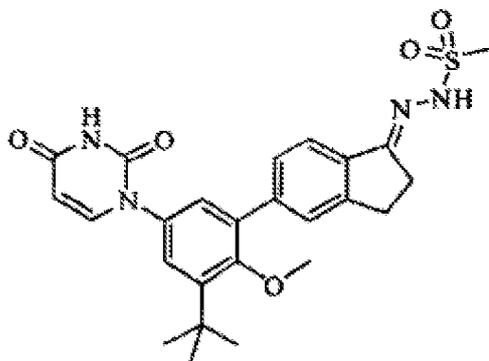
Combinou-se o produto da Parte **E** (94 mg, 0,248 mmol), bis(pinacolato)diboro (94 mg, 0,372 mmol), acetato de potássio (73,0 mg, 0,744 mmol), Combi-Phos®PD6 (6,22 mg, 0,012 mmol) e tolueno (1,5 ml) e refluxou-se 18h. Arrefeceu-se à temperatura ambiente, diluiu-se com EtOAc e água, filtrou-se através de Celite, separaram-se as fases, lavou-se a fase orgânica com salmoura. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu origem ao composto do título (67 mg, 63%).

Parte G. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)quinolin-2-il)metanossulfonamida.

Combinou-se num tubo de microondas o produto do **Exemplo 2B, Parte E** (27 mg, 0,067 mmol), o produto da Parte **F** (37,4 mg, 0,088 mmol), etanol (1,0 ml), tolueno (1,0 ml) e carbonato de sódio 1M (0,067 ml, 0,067 mmol) e a solução foi desgaseificada usando N₂ gasoso durante 20 min. Foi adicionado Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (1,559 mg, 1,349 µmol) e a solução foi desgaseificada durante mais 5 min. O tubo foi selado e aquecido em microondas a 100°C durante 45 min. A solução arrefecida foi diluída com EtOAc:água 1:1 e filtrada através de Celite. A fase aquosa foi extraída duas vezes mais com EtOAc, os extratos orgânicos foram combinados e lavados com salmoura. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com MeOH/CHCl₃ deu origem ao composto do título (13.7 mg, 41%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9 H) 3,18

(s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 5,83 (dd, $J=7,91, 2,02$ Hz, 1H) 6,99 (d, $J= 8,82$ Hz, 1H) 7,21 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,52 (d, $J=8,46$ Hz, 1H) 7,82 - 7,91 (m, 2 H) 7,98 (d, $J=9,19$ Hz, 1H) 8,29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 495 (M+H)⁺; (ESI-) m/z 493 (M-H)⁻.

Exemplo 4. Preparação de (E)-N'-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilideno)metanossulfono-hidrazida (composto **IB-L0-2.4**).



Parte A. Preparação de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona.

Uma mistura de 5-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (2,50 g, 11,85 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,61 g, 14,21 mmol), acetato de potássio (3,49 g, 35,5 mmol) e Combiphos Pd6 (178 mg, 0,36 mmol) em tolueno (60 ml) foi aquecida ao refluxo durante 8h. Arrefeceu-se, diluiu-se com EtOAc e extraiu-se com água (2 x) e lavou-se com salmoura. Secou-se em Na₂SO₄ e agitou-se durante 1h com (3-mercaptopropil)sílica gel. Filtrou-se e concentrou-se sob vácuo para proporcionar um sólido amarelo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu origem a um sólido amarelo. Triturou-se com hexanos arrefecidos, filtrou-se e secou sob vácuo para se obter o composto do título sob a forma de um sólido fino quase branco (1,99 g, 65%). Foi obtida uma segunda fração de cristais (140 mg) a partir das águas-mães, obtendo-se um rendimento de 70%.

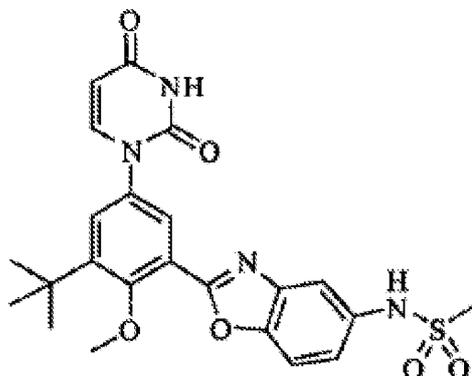
Parte B. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(1-oxo-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)fenil) pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

Num tubo de microondas, uma suspensão do produto do **Exemplo 2B, Parte E** (130 mg, 0,33 mmol), o produto da Parte **A** (101 mg, 0,39 mmol), e solução de carbonato de sódio 1,0M (390 µL, 0,39 mmol) em etanol-tolueno 1:1 (1,20 ml) foi desgaseificada através de borbulhamento com azoto durante 15 min. A mistura foi tratada com complexo de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) e diclorometano (13 mg, 0,016 mmol) e a desgaseificação continuou durante outros 5 min e aqueceu-se a 100°C com microondas durante 1h. Arrefeceu-se, diluiu-se com EtOAc e extraiu-se com solução 1M de ácido cítrico e salmoura. A fase orgânica foi posteriormente agitada com (3-mercaptopropil)sílica gel durante 1h. Filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos deu origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (80 mg, 61%).

Parte C. Preparação de (E)-N'-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilideno)metanossulfono-hidrazida

Uma suspensão do produto da Parte **B** (77 mg, 0,19 mmol) e metanossulfonil-hidrazida (22 mg, 0,20 mmol) em THF:MeOH 3:1 (1,9 ml) foi aquecida a 60°C durante 24h. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexanos para se obter o composto do título sob a forma de um sólido branco (62 mg, 66 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,40 (d, J=1,84 Hz, 1H) 9,94 (s, 1H) 7,76 (dd, J=13,97, 8,09 Hz, 2 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,51 (d, J=8,46 Hz, 1H) 7,11 - 7,40 (m, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 2,96 - 3,19 (m, 5 H), 2,85 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), MS (+ESI) m/z (abundância relativa): 497 (100, M+H), 1015 (5, 2M+Na).

Exemplo 5. Preparação de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.6**).



Parte A. Preparação de 3-*terc*-butil-2-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo.

3,5-Di-*terc*-butil-2-hidroxibenzoato de metilo (28,66 g, 108,4 mmol) foi dissolvido com agitação em 430 ml de ácido acético glacial e a mistura resultante foi tratada gota a gota com ácido nítrico fumante (90%, 179,26 ml). Quando a adição se encontrava completa, a mistura resultante foi agitada durante 2,5h. A mistura reacional foi vertida em 2,0 L de gelo picado e deixada em repouso 30 min. Posteriormente, foi adicionado 1,0 L de água e deixou-se fundir a mistura gelo água. A mistura foi posteriormente filtrada, lavada com água e seca para proporcionar o composto do título (24,57 g, 89%).

Parte B. Preparação de 3-*terc*-butil-2-metoxi-5-nitrobenzoato metilo.

3-*Terc*-butil-2-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (11,41 g, 45,0 mmol), carbonato de potássio (9,34 g, 67,6 mmol), acetona (200 ml), e dimetilsulfato (6,46 g, 67,6 mmol) foram adicionados conjuntamente. A mistura resultante foi posteriormente aquecida ao refluxo durante 16h. A mistura foi posteriormente filtrada e o sólido foi lavado com acetato de etilo. O líquido orgânico resultante foi posteriormente concentrado sob vácuo até se obter um óleo e redissolvido em acetato de etilo (600 ml). A solução orgânica foi posteriormente lavada com água, seca, filtrada e concentrada sob vácuo até se obter um óleo o qual foi posteriormente sujeito a purificação através de cromatografia

em coluna (gradiente de 5% a 40% EtOAc/Hexanos) para se obter o composto do título sob a forma de óleo (10,42, 87%).

Parte C. Preparação de 5-amino-3-*terc*-butil-2-metoxibenzoato de metilo.

3-*Terc*-butil-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (10,42 g, 39,0 mmol), ferro em pó (malha 325, 10,89 g, 195 mmol), cloreto de amónio (3,13 g, 58,5 mmol), água (30 ml), e metanol (150 ml) foram adicionados em conjunto. A mistura resultante foi posteriormente refluxada durante 1h. A mistura foi posteriormente arrefecida à temperatura ambiente, filtrada através de Celite, e a Celite foi lavada com metanol. O filtrado foi posteriormente concentrado sob vácuo e dissolvido em acetato de etilo (600 ml). A solução resultante foi posteriormente lavada com água e salmoura. O extrato orgânico foi posteriormente seco, filtrado e concentrado sob vácuo para se obter o composto do título sob a forma de óleo (9,25 g, 100%).

Parte D. Preparação de 3-*terc*-butil-2-metoxi-5-(3-(3-metoxiacriloílo)ureido)benzoato de (E)-metilo.

O produto obtido tal como descrito na **Parte C** (2,0 g, 8,43 mmol) foi dissolvido em 30 ml de N,N-dimetilacetamida e arrefecido a -25°C. Uma solução 0,5 molar de isocianato de E-3-metoxiacriloílo em benzeno (21,9 ml, 10,96 mmol) foi adicionada gota a gota e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4h, e posteriormente foi vertida em água. O produto foi extraído para diclorometano, lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado sob vácuo para se obter 100% de rendimento.

Parte E. Preparação de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metilo.

O produto da Parte **D** (3,1 g, 8,51 mmol) foi dissolvido em etanol (60 ml). Foi adicionado ácido sulfúrico (6 ml) a água (60 ml) e posteriormente esta solução foi adicionada numa só porção ao etanol. A mistura heterogénea foi aquecida a 100°C durante 3h. O etanol foi removido sob vácuo, e posteriormente a solução aquosa foi extraída com diclorometano e evaporada à

secura. Este resíduo foi purificado através de cromatografia flash, eluindo com 1% metanol/diclorometano para proporcionar 1,23 g (44%).

Parte F. Preparação de ácido 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzóico.

O produto da Parte **E** (1,23 g, 3,7 mmol) foi colocado em etanol (5 ml) e solução de hidróxido de sódio 1 molar (10 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 18h. A solução foi diluída com HCl 1M e o sólido resultante foi filtrado e seco para se obter 0,945 g (80%).

Parte G. Preparação de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi benzaldeído.

O produto da Parte **F** (0,945 g, 2,97 mmol) foi colocado em cloreto de tionilo (4,5 ml) e a mistura foi aquecida a 80°C durante 40 min. Após evaporação à secura, o cloreto de ácido foi dissolvido em THF anidro (8 ml) e arrefecido a -78°C. Foi adicionada gota a gota uma solução 1 molar de hidreto de lítio tri-*terc*-butoxialumínio em THF (3,0 ml, 3,0 mmol). Após 45 min a reação arrefecida foi cessada com HCl 1M (5 ml), extraída para acetato de etilo, e purificada através de coluna flash, eluindo com diclorometano seguido de 1% metanol/diclorometano para se obter 0,635 g (71%).

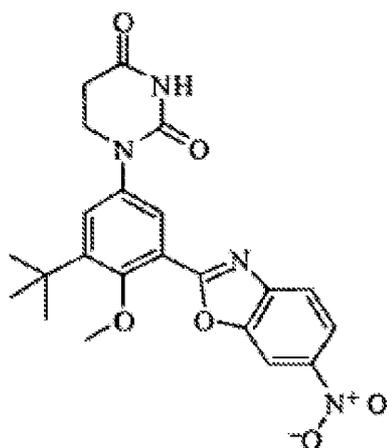
Parte H. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(5-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

O produto da Parte **G** (400 mg, 1,323 mmol), 2-amino-4-nitrofenol (204 mg, 1,323 mmol), Carvão (Darco KB, 191 mg, 15,88 mmol) e tolueno (50 ml) foram adicionados a um balão e a mistura foi aquecida a 120°C, e agitada exposta ao ar durante 48h. Filtrou-se através de Celite e concentrou-se sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com CH₂Cl₂/MeOH deu origem ao composto do título (300 mg, 52%).

Parte I. Preparação de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanossulfonamida.

Ao produto da Parte **H** (300 mg, 0,687 mmol), ferro (192 mg, 3,44 mmol), e cloreto de amónio (55 mg, 1,031 mmol) foi adicionado a uma mistura de THF (15 ml), EtOH (15 ml) e água (4,5 ml). A solução resultante foi aquecida a 90°C durante 45 min, e arrefecida. Filtrou-se através de Celite, lavou-se com etanol, e concentrou-se sob vácuo. O sólido foi dissolvido em acetato de etilo, e lavado com água. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com CH₂Cl₂/MeOH proporcionou a anilina. O sólido (75 mg, 0,185 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (5 ml), e foram adicionados piridina (0,045 ml, 0,554 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (0,025 ml, 0,323 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 16h. Foi adicionado CH₂Cl₂ seguido de lavagem com HCl 1N. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com CH₂Cl₂/MeOH proporcionou o composto do título sob a forma de sólido (9,8 mg, 3%, dois passos). ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ 11,46 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,91 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,81 (dd, J=9,9, 8,8Hz, 2H), 7,68 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,56 (d, J=2,6Hz, 1H), 7,33 (dd, J=8,8, 1,8Hz, 1H), 5,68 (d, J=7,7Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), MS: m/z 485 (M+H)+.

Exemplo 6. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(6-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)di-hidropirimidino-2,4(1H,3H)diona (composto **IA-L0-2.6**).



Parte A. Preparação de ácido 3-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(metoxicarbonil)fenilamino)propanóico.

O produto do **Exemplo 5, Parte C** (16,44 g, 69,3 mmol) foi dissolvido em tolueno (200 ml). Esta mistura foi aquecida ao refluxo e foi adicionado ácido acrílico ao longo do tempo (1 ml de ácido acrílico adicionado cada 3h, total de 5,23 ml, 76,2 mmol). A mistura foi posteriormente refluxada durante 24h. A mistura foi depois arrefecida e concentrada sob vácuo até à secura para se obter um óleo como o composto do título em bruto o qual foi usado diretamente na reação seguinte.

Parte B. Preparação de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metilo.

O produto da Parte **A** (21,43 g, 69,3 mmol), ureia (10,4 g, 173 mmol) e ácido acético (glacial, 200 ml) foram adicionados em conjunto. A mistura foi posteriormente aquecida a 120°C durante 18,5h seguido de concentração sob vácuo à secura até obter-se um óleo. A este óleo foi adicionado metanol (135 ml), e acetato de etilo (350 ml). A mistura resultante foi deixada em repouso durante 24-48h tendo-se entretanto formado um precipitado. O sólido resultante foi filtrado e lavado com uma pequena quantidade de metanol (10 ml) e depois foi seco ao ar para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido (15,26 g, 66%).

Parte C. Preparação de ácido 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzóico.

O produto da Parte **B** (4,52 g, 13,52 mmol), metanol (70 ml), e tetra-hidrofurano (70 ml) foram adicionados conjuntamente. A mistura foi posteriormente vigorosamente agitada até resultar numa solução homogénea. Uma vez homogénea, foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio (1,0M, 68 ml). A mistura foi posteriormente agitada durante 12h, A mistura foi depois concentrada sob vácuo para remover o solvente orgânico, seguido de adição de ácido clorídrico aquoso (1,0M, 80 ml) o que resultou na formação de sólido. A mistura foi posteriormente concentrada sob vácuo. A este material foi adicionado ácido clorídrico (12M, 100 ml) e o material resultante foi aquecido a 100°C durante 1,5h. A mistura reacional foi posteriormente arrefecida e adicionou-se água. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água, e seco para

proporcionar o composto do título sob a forma de sólido (3,55 g, 82%).

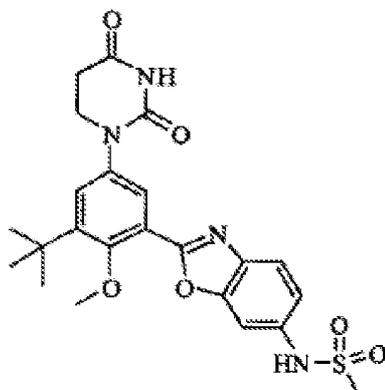
Parte D. Preparação de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzaldeído.

O produto obtido na **Parte C** (4.07 g, 12.71 mmol) e cloreto de tionilo (40,82 ml, 559 mmol) foram combinados e a mistura foi refluxada durante 2h, seguida de concentração sob vácuo para proporcionar um produto sólido de cor amarelo claro. O sólido foi dissolvido em tetra-hidrofurano (125 ml), a solução arrefecida a -78°C e foi adicionado LiAl(OtBu)₃ (1M, 145 ml) lentamente durante 10 min mantendo ao mesmo tempo a temperatura a -78°C. A mistura foi agitada a 78°C durante 2h. A reação foi cessada com ácido clorídrico (aq., 1M, 25 ml) a -78°C. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e foi adicionado acetato de etilo. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etilo. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução de bicarbonato de sódio semi-saturada. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada sob vácuo para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido (3,73 g, 96%).

Parte E. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(6-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)di-hidropirimidino-2,4(1H,3H)diona.

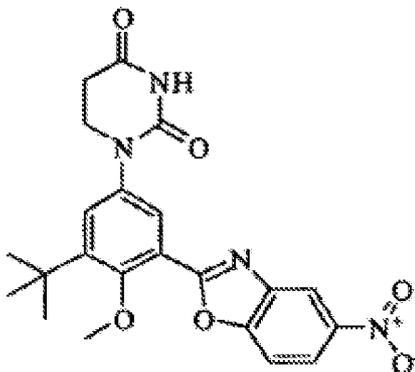
Uma mistura do produto da Parte **D** (75 mg, 0,246 mmol), 2-amino-5-nitrofenol (38 mg, 0,0246 mmol) e carvão Darco KB (excesso) foi refluxada em tolueno (10 ml) durante 24h sob exposição ao oxigénio atmosférico. Arrefeceu-se, filtrou-se e purificou-se através de cromatografia HPLC de fase inversa eluindo com um gradiente de 40-100% de acetonitrilo em água (TFA a 0,1%) para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido (96 mg, 64%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,42 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,82 - 3,88 (m, 2 H) 7,56 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,91 (d, J=2,57 Hz, 1H) 8,09 (d, J=8,82 Hz, 1H) 8,37 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H) 8,84 (d, J=2,21 Hz, 1H) 10,44 (s, 1H), MS ESI+ (439) (M+H)+.

Exemplo 7. Preparação de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]-oxazol-6-il)metanossulfonamida (composto **IA-L0-2.5**).



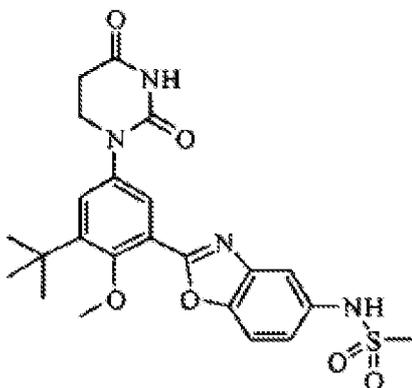
O produto do **Exemplo 6** (96 mg, 0,219 mmol) foi feito reagir em ferro (0,614 g, 1,10 mmol), e cloreto de amônio (0,176 g, 0,329 mmol) na presença de uma mistura de tetra-hidrofurano (5 ml), etanol (5 ml) e água (3 ml). A suspensão foi aquecida a 90°C durante 45 min, arrefecida à temperatura ambiente. Filtrada através de uma camada de Celite (10 g), lavada com etanol (20 ml), e o filtrado foi concentrado sob vácuo até sólido. O sólido resultante foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com água. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo até um sólido amarelo, proporcionando a correspondente anilina. O sólido foi dissolvido em diclorometano (10 ml), e foram adicionados piridina (0,670 ml, 0,657 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (0,221 ml, 0,329 mmol) e a solução agitou 16h à temperatura ambiente. Foi adicionado CH₂Cl₂ seguido de lavagem com uma solução de HCl aq. 1N. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com CH₂Cl₂:MeOH 98:2 deu origem ao composto do título sob a forma de sólido (25 mg, 21%, dois passos). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,41 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,61 (s, 3H) 3,83 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,28 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,48 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H), MS ESI+ (487) (M+H)+.

Exemplo 8. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(5-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)di-hidropirimidino-2,4(1H,3H)-diona (composto **IA-L0-2.7**).



O produto do **Exemplo 6, Parte D** (150 mg, 0,493 mmol) foi feito reagir com 2-amino-4-nitrofenol (76 mg, 0,493 mmol) de acordo com os procedimentos dom **Exemplo 6, Parte E** para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido (70 mg, 32%), ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,42 (s, 9 H) 2,74 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 3,85 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 8,40 (dd, J=9,01, 2,39 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H), MS ESI+ (439) (M+H)+.

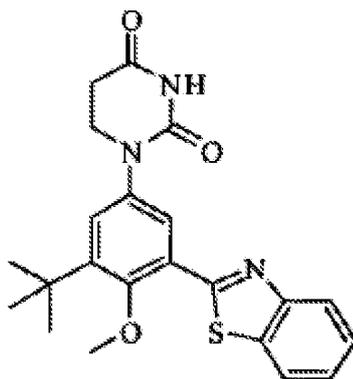
Exemplo 9. Preparação de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)-metanossulfonamida (composto **IA-L0-2.8**).



O produto do **Exemplo 8** (65 mg, 0,148 mmol) foi feito reagir de acordo com os procedimentos do **Exemplo 7** para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido (42 mg, 44%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,41 (s, 9 H) 2,73 (t,

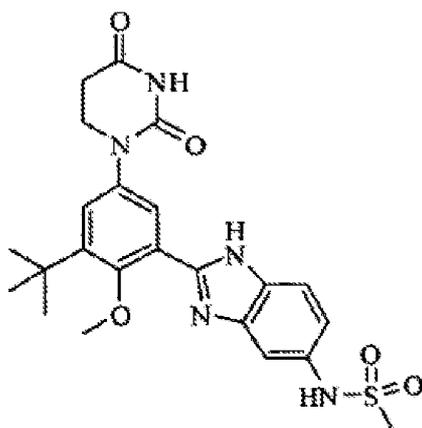
J=6,43 Hz, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,60 (s, 3 H) 3,83 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 7,31 (dd, J=8,64, 2,02 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H), MS ESI+ (487) (M+H)+.

Exemplo 10. Preparação de 1-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-terc-butil-4-metoxifenil)di-hidropirimidino-2,4(1H,3H)diona (composto **IA-L0-2.3**).



O produto do **Exemplo 6, Parte D** (75 mg, 0,246 mmol) foi feito reagir com 2-aminobenzenotiol (0,026 ml, 0,246 mmol) de acordo com os procedimentos do **Exemplo 6, Parte E** para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido (25 mg, 25%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,44 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 3,62 (s, 3 H) 3,84 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,46 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 7,86 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=17,28, 7,72 Hz, 2 H) 10,40 (s, 1 H), MS ESI+ (410) (M+H)+.

Exemplo 11. Preparação de N-(2-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanossulfonamida (composto **IA-L0-2.1**).



Parte A. Preparação de N-(3,4-dinitrofenil)metanossulfonamida.

Uma mistura de 3,4-dinitroanilina (5,27 g, 28,8 mmol), cloreto de metanossulfonilo (3,36 ml, 43,1 mmol) e piridina (5,82 ml, 71,9 mmol) em CH₂Cl₂ (100 ml) foi agitada durante 24h. A mistura foi concentrada sob vácuo para proporcionar o composto do título semissólido em bruto o qual foi usado sem qualquer purificação.

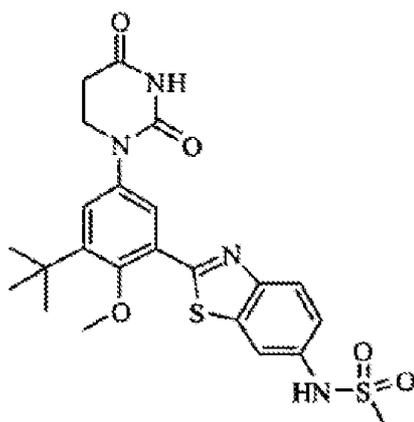
Parte B. Preparação de N-(3,4-diaminofenil)metanossulfonamida.

O produto da Parte **A** (7,51 g, 28,8 mmol) foi feito reagir com ferro (16 g, 288 mmol) e NH₄Cl (3,84 g, 71,9 mmol) em CH₃OH refluxante (100 ml) e água (20 ml) durante 2h. Filtrou-se através de Celite e concentrou-se sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com MeOH/CH₂Cl₂ proporcionou o composto do título sob a forma de semissólido escuro (0,5 g, 8%).

Parte C. Preparação de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanossulfonamida.

Uma mistura do produto do **Exemplo 6, Parte D** (200 mg, 0,657 mmol) foi feita reagir com o produto da Parte **B** (132 mg, 0,657 mmol) de acordo com os procedimentos do **Exemplo 6, Parte E** para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido (112 mg, 34%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,43 (s, 9 H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 3,82 (t, J=6,43 Hz, 2 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,48 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 9,57 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 12,55 (s, 1 H), MS ESI+ (486) (M+H)+.

Exemplo 12. Preparação de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]-tiazol-6-il)metanossulfonamida (composto **IA-L0-2.2**).



Parte A. Preparação de N-(3-cloro-4-nitrofenil)metanossulfonamida.

Uma mistura de 3-cloro-4-nitroanilina (4,85 g, 28,1 mmol), cloreto de metanossulfonilo (3,29 ml, 42,2 mmol) e piridina (6,82 ml, 84 mmol) em THF (100 ml) foi agitada durante 24h. Verteu-se em HCl 1M (500 ml). O precipitado resultante foi filtrado e seco com ar para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido (7,03 g, 100%).

Parte B. Preparação de N-(3-(4-metoxibenziltio)-4-nitrofenil)metanossulfonamida.

Uma mistura do produto da Parte **A** (7,0 g, 27,9 mmol), (4-metoxifenil)metano tiol (3,89 ml, 27,9 mmol) e K₂CO₃ (11,58 g, 84 mmol) em DMF foi aquecida a 100°C durante 12h. Arrefeceu-se e verteu-se em HCl 1M (800 ml). O precipitado resultante foi filtrado e seco com ar para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido amarelo (6,98 g, 68%).

Parte C. Preparação de N-(4-amino-3-(4-metoxibenziltio)-fenil)metanossulfonamida.

O produto da Parte **B** (6,98 g, 19,0 mmol) foi feito reagir de acordo com os procedimentos do **Exemplo 11, Parte B** para proporcionar o composto do título sob a forma de semissólido amarelo (4,44 g, 69%).

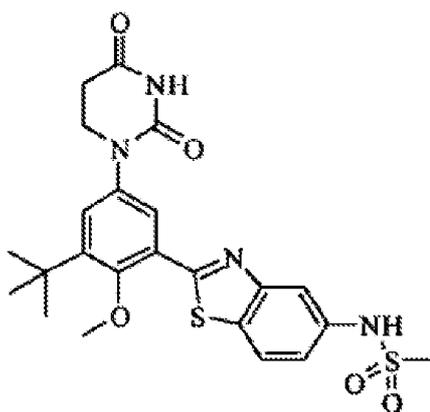
Parte D. Preparação de N,N'-(3,3'-dissulfanodiil-bis(4-amino-3,1-fenileno))dimetanossulfonamida.

O produto da Parte **C** (708 mg, 2,09 mmol) foi feito reagir com acetato de mercúrio(II) (667 mg, 2,09 mmol), anisole (0,457 ml, 4,18 mmol) e TFA (10 ml) a 0°C durante 45 min. Concentrou-se sob vácuo e dissolveu-se em MeOH. Foi borbulhado na solução sulfureto de hidrogénio gasoso durante 1h seguido de filtração e concentração sob vácuo. A purificação por cromatografia em sílica gel eluindo com EtOAc/hexano deu origem ao composto do título sob a forma de sólido amarelado (340 mg, 75%).

Parte E. Preparação de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-6-il)-metanossulfonamida.

O produto da Parte **D** (100 mg, 0,23 mmol) foi feito reagir com o produto do **Exemplo 6, Parte D** (140 mg, 0,46 mmol), trifetilfosfina (60,4 mg, 0,23 mmol) e ácido 4-metilbenzenossulfónico (0,0054 ml, 0,046 mmol) em tolueno refluxante durante 3h. Concentrou-se sob vácuo e purificou-se através de cromatografia HPLC de fase inversa eluindo com gradiente 40-100% de acetonitrilo em água (TFA a 0,1%) para se obter o composto do título sob a forma de sólido (99 mg, 43%).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,43 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,07 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,83 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,39 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H), MS ESI+ (503) (M+H)+.

Exemplo 13. Preparação de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]-tiazol-5-il)metanossulfonamida (composto **IA-L0-2.4**).



Parte A. Preparação de N-(4-cloro-3-nitrofenil)metanossulfonamida.

Uma mistura de 4-cloro-3-nitroanilina (5,0 g, 29 mmol), cloreto de metanossulfonilo (2,37 ml, 30,4 mmol) e piridina (5,9 ml, 72,4 mmol) em THF (100 ml) foi agitada durante 24h. Verteu-se em HCl 1M (500 ml). O precipitado resultante foi filtrado e seco com ar para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido (6,7 g, 92%).

Parte B. Preparação de N-(4-(4-metoxibenziltio)-3-nitrofenil)metanossulfonamida.

Uma mistura do produto da Parte **A** (3,0 g, 12 mmol), (4-metoxifenil)metano tiol (1,67 ml, 12 mmol) e K₂CO₃ (4,96 g, 36 mmol) em DMF foi aquecida a 100°C durante 12h. Arrefeceu-se e verteu-se em HCl 1M (800 ml). O precipitado resultante foi filtrado e seco com ar para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido amarelo (1,95 g, 44,2%).

Parte C. Preparação de N-(3-amino-4-(4-metoxibenziltio)-fenil)metanossulfonamida.

O produto da Parte **B** (1,43 g, 3,88 mmol) foi feito reagir de acordo com os procedimentos do **Exemplo 11, Parte B** para proporcionar o composto do título sob a forma de um sólido branco (1,31 g, 100%).

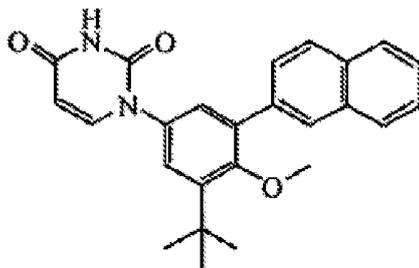
Parte D. Preparação de N,N'-(4,4'-dissulfanodiil-bis(3-amino-4,1-fenileno))dimetanossulfonamida.

O produto da Parte **C** (75 mg, 0,222 mmol) foi feito reagir com acetato de mercúrio(II) (70,6 mg, 0,222 mmol), anisole (0,048 ml, 0,443 mmol) e TFA (10 ml) a 0°C durante 45 min. Concentrou-se sob vácuo e dissolveu-se em MeOH. Foi borbulhado sulfureto de hidrogénio gasoso na solução durante 1h seguido de filtração e concentração sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano deu origem ao composto do título sob a forma de sólido amarelado (34 mg, 71%).

Parte E. Preparação de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-5-il)-metanossulfonamida.

O produto da Parte **D** (50 mg, 0,115 mmol) foi feito reagir com o produto do **Exemplo 6, Parte D** (70 mg, 0,230 mmol), trifetilfosfina (30,2 mg, 0,115 mmol) e ácido 4-metilbenzenossulfónico (0,00267 ml, 0,023 mmol) em tolueno refluxante durante 3h. Concentrou-se sob vácuo e purificou-se através de cromatografia HPLC de fase inversa eluindo com um gradiente de 40-100% de acetonitrilo em água (TFA a 0,1%) para se obter o composto do título sob a forma de sólido (40 mg, 33%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,43 (s, 9 H) 2,73 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,84 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 7,35 (dd, J=8,64, 2,02 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=2,94 Hz, 1H) 7,92 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H), MS ESI+ (503) (M+H)+.

Exemplo 14. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(naftalen-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona (composto **IB-L0-2.1**).



Parte A. Preparação de 3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(naftalen-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

Num tubo de Schlenk re-selável, uma solução do produto do **Exemplo 1, Parte H** (200 mg, 0,56 mmol), ácido naftaleno-2-borónico (144 mg, 0,84 mmol), e solução 1,0M de carbonato de sódio (558µL, 0,56 mmol) em tolueno (2,8 ml) foi desgaseificada através de borbulhamento com azoto durante 10 min. A mistura foi tratada com complexo de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) e diclorometano (14 mg, 0,017 mmol) e a desgaseificação continuou durante mais 5 min. O tubo de Schlenk foi selado e aquecido a 95°C durante 18h. Arrefeceu-se e diluiu-se com acetato de etilo e água. Tratou-se com Darco G-60 e filtrou-se através de Celite. O filtrado foi extraído com água (2 x) e com salmoura. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 10-75 % EtOAc em hexanos deu origem ao composto do título sob a forma de óleo (210 mg, 93%).

Parte B. Preparação de 3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(naftalen-2-il)anilina.

O produto da Parte **A** (210 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em 4N HCl em dioxano (4,0 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 1h. A concentração sob vácuo proporcionou um sólido, o qual foi suspenso em acetato de etilo e agitado com solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo obtendo-se o composto do título, sob a forma de óleo castanho (111 mg, 70%).

Parte C. Preparação de (E)-N-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(naftalen-2-il)fenilcarbamoíl)-3-metoxiacrilamida.

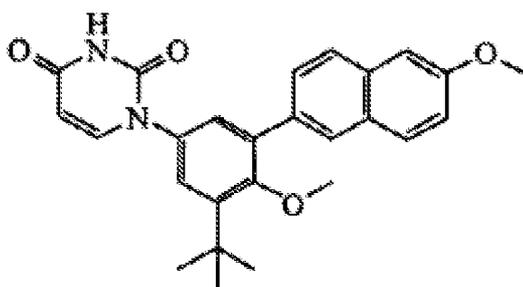
Uma solução do produto da Parte **B** (111 mg, 0,36 mmol) em DMF anidro (2,9 ml) a -20°C foi tratada com solução de isocianato de (E)-3-metoxiacriloílo (0,66 ml, de 0,55M em benzeno, 0,36 mmol) seguido de aquecimento gradual até à temperatura ambiente. Após agitação durante 30 min, a mistura foi novamente arrefecida a -20°C e foi adicionada mais solução de isocianato de (E)-3-metoxiacriloílo (1,0 ml, 0,55 mmol). Após aquecer novamente à temperatura ambiente durante 30 min, a reação encontrava-se completa. Diluiu-se com EtOAc e extraiu-se com água e salmoura. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. A purificação por cromatografia em

coluna de sílica gel eluindo com 10-100 % EtOAc em hexano deu origem ao composto do título sob a forma de um óleo amarelo claro (144 mg, 92%).

Parte D. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(naftalen-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

Uma suspensão do produto da Parte **C** (144 mg, 0,33 mmol) em etanol-água-THF 2:2:1 (15 ml) foi tratada com solução 1N de ácido sulfúrico (3.0 ml) seguido de aquecimento a 100°C durante 24h. Arrefeceu-se e diluiu-se com EtOAc e extraiu-se com água e salmoura. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 10-100% EtOAc em hexano deu origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (62 mg, 47 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,42 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,90 - 8,04 (m, 3 H), 7,81 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J=6,25, 3,31 Hz, 2 H), 7,39 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 1,43 (s, 9 H), MS +ESI m/z (abundância relativa): 401 (100, M+H), 418 (30, M+NH₄).

Exemplo 15. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona (composto **IB-L0-2.2**).



A-998288.0

Parte A. Preparação de 3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

O produto do **Exemplo 1, Parte H** (158 mg, 0,44 mmol) foi feito reagir com ácido 6-metoxinaftalen-2-ilborónico (107 mg, 0,52 mmol) de acordo com os procedimentos do **Exemplo 14, Parte**

A para proporcionar o composto do título sob a forma de um sólido branco (92 mg, 47%).

Parte B. Preparação de 3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)anilina.

O produto da Parte **A** (92 mg, 0,21 mmol) foi feito reagir de acordo com os procedimentos do **Exemplo 14, Parte B** para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido cor de rosa (71 mg, 99%).

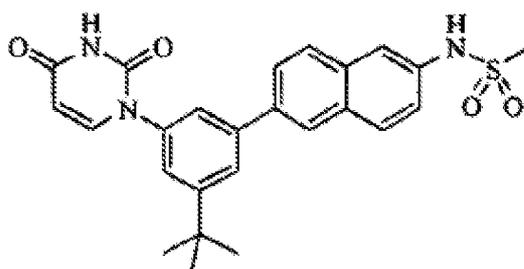
Parte C. Preparação de (E)-N-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenilcarbamoíl)-3-metoxiacrilamida.

O produto da Parte **B** (71 mg, 0,21 mmol) foi feito reagir de acordo com os procedimentos do **Exemplo 14, Parte C** para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido cor de couro (58 mg, 59%).

Parte D. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

Uma solução do produto da Parte **C** (58 mg, 0,13 mmol) em etanol-THF-água 2:1:1 (4,0 ml) foi tratada com solução 1,0M de ácido sulfúrico (3,0 ml) seguido de aquecimento a 95°C durante 24h. Arrefeceu-se e diluiu-se com EtOAc. Extraiu-se com água e salmoura. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 10-100% EtOAc em hexanos deu origem ao produto sob a forma de sólido cor de rosa ténue (28 mg, 52%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41 (s, 1H), 8,00 (s, 1 H), 7,91 (dd, J=8,64, 4,60 Hz, 2 H), 7,80 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,34 - 7,47 (m, 2 H), 7,21 - 7,32 (m, 1H), 7,20 (dd, J=9,01, 2,39 Hz, 1 H), 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H), MS +ESI m/z (abundância relativa): 431 (100, M+H), 448 (45, M+NH₄).

Exemplo 16. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)fenil)naftalen-2-il)meta-nossulfonamida (composto **IB-L0-2.8**).



Parte A. Preparação de 2-bromo-4-*terc*-butil-6-nitroanilina.

Uma suspensão de 4-*terc*-butil-2-nitroanilina (1,033 g, 5,32 mmol) em ácido acético glacial (7,8 ml) foi aquecida com pistola de ar quente até a totalidade dos sólidos ter dissolvido. A solução foi posteriormente arrefecida e tratada em porções com bromidrato de perbrometo de piridina (1,96 g, 6,12 mmol). Após adição, a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1h. A mistura foi adicionada a água (50 ml) e tratada com uma pequena quantidade de sulfito de sódio. Após agitação durante 30 min, o precipitado foi recolhido através de filtração. O sólido obtido foi lavado com água e dissolvido em EtOAc. Lavado com água e salmoura. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido amarelo alaranjado (1,36 g, 94 %).

Parte B. Preparação de 1-bromo-3-*terc*-butil-5-nitrobenzeno.

Uma solução de nitrito de *terc*-butilo (300 µL a 90%, 261 mg, 2,27 mmol) em DMF anidro (4 ml) foi aquecida a 50°C e foi tratada com uma solução do produto da Parte **A** (414 mg, 1,52 mmol) em DMF (3.5 ml). Após alguns minutos em agitação, a solução começou a borbulhar vigorosamente. Após aquecimento a 50°C durante 1h, foi adicionado nitrito de *terc*-butilo adicional (300 µL) seguido de aquecimento a 50°C durante 1h. Após 18h à temperatura ambiente, foi adicionado nitrito de *terc*-butilo (1,2 ml) e a mistura foi aquecida a 50°C durante 2h. Arrefeceu-se e diluiu-se com EtOAc. Lavou-se com água e salmoura. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 5-40% de acetato de etilo em hexanos deu origem ao composto do título sob a forma de um óleo amarelo claro (159 mg, 41%).

Parte C. Preparação de 3-bromo-5-*terc*-butilanilina.

Uma solução do produto da Parte **B** (770 mg, 2.98 mmol) em 3:3:1 metanol-água-THF (14.9 ml) foi tratada com cloreto de amónio (239 mg, 4,47 mmol) e ferro pó (833 mg, 14.92 mmol) seguido de aquecimento ao refluxo durante 8h. Diluído com EtOAc e água e filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com água e salmoura. Seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob vácuo para se obter o composto do título sob a forma de óleo amarelo.

Parte D. Preparação de (E)-N-(3-bromo-5-*terc*-butilfenil-carbamoíl)-3-metoxiacrilamida.

Uma solução do produto da Parte **C** (681 mg, 2,99 mmol) em DMF anidro (23 ml) a -30°C foi tratada gota a gota com uma solução 0,4M de isocianato de (E)-3-metoxiacrilóilo em benzeno (14,9 ml, 5,96 mmol). A solução foi agitada a -30°C durante 30 min seguido de aquecimento gradual até à temperatura ambiente, e posteriormente foi agitada durante 18h. Diluiu-se com EtOAc e lavou-se com água e salmoura. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo para proporcionar a um sólido amarelo, o qual foi triturado com éter-hexanos e recolhido através de filtração. Secou-se sob vácuo para se obter o composto do título sob a forma de pó castanho claro. (951 mg, 90 %).

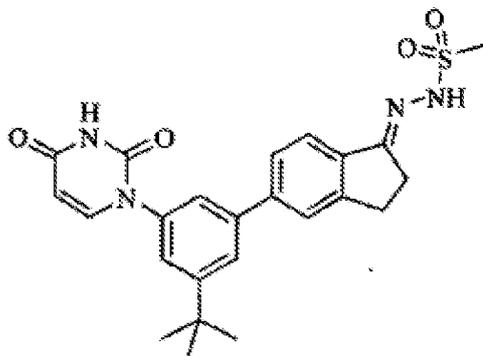
Parte E. Preparação de 1-(3-bromo-5-*terc*-butilfenil)-pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

Uma suspensão do produto da Parte **D** (951 mg, 2,68 mmol) em etanol (25 ml) foi tratada com uma solução concentrada de ácido sulfúrico (2,60 ml, 4,78 g, 18,22 mmol) em água (13,4 ml) seguido de aquecimento a 100°C durante 1h. Arrefeceu-se e concentrou-se para remover o etanol. Arrefeceu-se a 0°C e o precipitado foi recolhido através de filtração e lavado com água. Seco sob vácuo para se obter o composto do título sob a forma de sólido laranja (619 mg, 72%).

Parte F. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Num tubo de microondas, uma suspensão do produto da Parte **E** (104 mg, 0,32 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (134 mg, 0,39 mmol), e solução 1,0M de carbonato de sódio (386 μ L, 0,39 mmol) em etanol-tolueno 1:1 (2,1 ml) foi desgaseificada através de borbulhamento com azoto durante 10 min. A solução foi tratada com dicloreto de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaládio(II) (20 mg, 0,031 mmol) e a desgaseificação continuou durante mais 5 min. A mistura foi aquecida a 100°C com microondas durante 30 min. Diluiu-se com EtOAc e lavou-se com água e salmoura. Secou-se em Na₂SO₄ e tratou-se com (3-mercaptopropil)sílica gel durante 30 min. Filtrou-se e concentrou-se sob vácuo para proporcionar um sólido âmbar, o qual foi triturado com etér-hexanos. O sólido foi recolhido por filtração e seco sob vácuo para proporcionar o composto do título (81 mg, 54 %), ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,46 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H) 7,98 (dd, J=11,58, 9,01 Hz, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,31 - 7,51 (m, 2 H) 5,70 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 1,39 (s, 9 H).

Exemplo 17. Preparação de (E)-N'-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)metanossulfono-hidrazida (composto **IB-L0-2.7**).



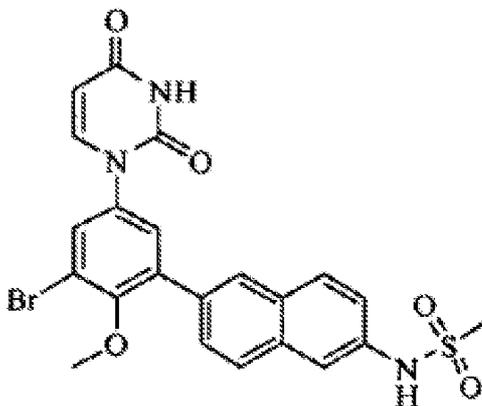
Parte A. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

Num tubo de microondas, uma suspensão do produto do **Exemplo 16, Parte E**, o produto do **Exemplo 4, Parte A** (144 mg, 0,56 mmol), solução 1,0M de carbonato de sódio (557 µL, 0,56 mmol) em etanol-tolueno 1:1 (3,0 ml) foi desgaseificada através de borbulhamento com azoto durante 15 min. Complexo cloreto de 1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferrocenopaládio(II) (15 mg, 0,023 mmol) foi adicionado e a desgaseificação continuou durante mais 5 min. O tubo foi selado e a mistura foi aquecida a 100°C com microondas durante 30 min. Diluiu-se com EtOAc e água. Lavou-se com solução 1M de ácido cítrico, água, e salmoura. A fase orgânica foi agitada com (3-mercaptopropil)sílica gel durante 1h. Seco em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 10-100% EtOAc em hexanos deu origem ao composto do título sob a forma de sólido quase branco (86 mg, 50%).

Parte B. Preparação de (E)-N'-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)fenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilideno)metanossulfono-hidrazida.

O produto da Parte **A** (80 mg, 0,21 mmol) foi feito reagir de acordo com os procedimentos do **Exemplo 4, Parte C** para proporcionar o composto do título sob a forma de um sólido branco (73 mg, 73%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (s, 1 H) 9,92 (s, 1 H) 7,64 - 7,98 (m, 5 H) 7,57 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 5,68 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 3,00 - 3,20 (m, 5 H) 2,85 (d, J=12,50 Hz, 2 H) 1,36 (s, 9 H), MS +ESI m/z (abundância relativa): 467 (100, M+H).

Exemplo 18. Preparação de N-(6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.69**).



Parte A. Preparação de 2-bromo-4,6-di-iodofenol.

Um balão de 1L de fundo redondo foi carregado com 2-bromofenol (Aldrich, 8,65 g, 50 mmol) e metanol (100 ml) originando uma solução incolor. Foi adicionado hidróxido de sódio (2,40 g, 60,0 mmol) e agitou-se até as pastilhas de hidróxido dissolverem. A solução foi arrefecida em banho de gelo água e foi adicionado iodeto de sódio (5,6 g, 37,4 mmol) seguido de adição gota a gota de hipoclorito de sódio (175 ml, 27,5 mmol) para se obter uma solução transparente castanho/vermelho e precipitação gradual de um sólido branco espesso. A adição de iodeto de sódio e lixívia foi repetida 3 vezes para se obter uma mistura laranja que foi agitada durante 2h, tratada com uma solução de tiosulfato de sódio em água (20 g em 100 ml), agitada durante 15 min e tratada gota a gota com HCl concentrado até valor de pH constante de 1. A mistura foi agitada durante 15 min e filtrada para recolher um sólido branco que foi lavado repetidamente com água e seco até massa constante (14,7 g, 69%).

Parte B. Preparação de 1-bromo-3,5-di-iodo-2-metoxibenzeno.

Um balão de 500 ml de fundo redondo foi carregado com o produto da Parte **A** (14,7 g, 34,6 mmol), iodometano (2,70 ml, 43,3 mmol), e hidróxido de sódio (2,101 ml, 39,8 mmol) em acetona (96 ml) para dar origem a uma solução acastanhada. A mistura foi agitada durante 24h e concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água e cloreto de sódio saturado, seco em sulfato de sódio, filtrado e concentrado obtendo-se um sólido branco. O sólido foi recristalizado a partir de hexano quente para proporcionar um sólido branco o qual foi recolhido através de filtração (12,3 g, 81%).

Parte C. Preparação de 1-(3-bromo-5-iodo-4-metoxifenil)-pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

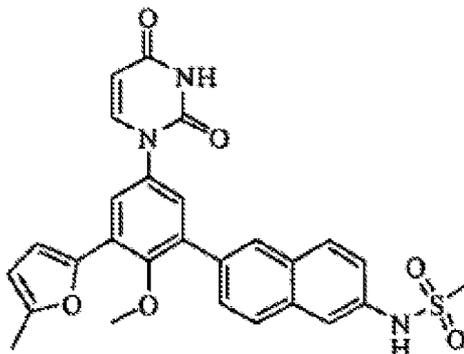
Um balão de 250 ml de fundo redondo foi carregado com o produto da Parte **B** (8,09 g, 18,44 mmol), pirimidino-2,4(1H,3H)diona (2,273 g, 20,28 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (0,823 g, 3,69 mmol), iodeto de

cobre(I) (0,351 g, 1,844 mmol) e fosfato de potássio (8,22 g, 38,7 mmol) em DMSO (70 ml). A mistura foi selada, purgada com azoto durante 15 min e aquecida a 60°C durante 16h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com HCl 1M, água, salmoura, seca com sulfato de sódio, e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo (catálogo Aldrich # 538086), filtrado através de Celite e evaporado obtendo-se um sólido quase branco (3,92 g, 50%).

Parte D. Preparação de N-(6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Num tubo de microondas de 5 ml foi adicionado o produto da Parte **C** (212 mg, 0,50 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (174 mg, 0,50 mmol), fosfato de potássio (223 mg, 1,05 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3, 4.38 mg, 0,015 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (4,58 mg, 5,00 µmol) em tetra-hidrofurano (3,0 ml) e água (1,0 ml). O tubo foi selado e a mistura foi purgada com azoto durante 5 min e foi posteriormente agitada durante 24h. A mistura reacional foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo (catálogo Aldrich # 538086), filtrado através de Celite e evaporado. O resíduo foi triturado com metanol/ CH₂Cl₂ para se obter o composto do título sob a forma de um sólido branco (256 mg, 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,43 (s, 3 H) 5,68 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,72 (m, 2 H) 7,82 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,96 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 11,49 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 513,9, 515,9 (M-H)⁺.

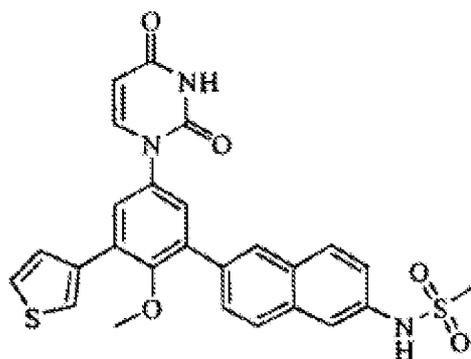
Exemplo 19. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(5-metilfuran-2-il)-fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.58**).



Num tubo de microondas de 5 ml foi adicionado o produto do **Exemplo 18** (52 mg, 0,101 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,025 ml, 0,121 mmol), dicloreto de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaládio (3,28 mg, 5,04 μ mol) e fosfato de potássio (42,8 mg, 0,201 mmol) em THF (3,0 ml) e água (1,0 ml). O tubo foi selado e a mistura foi purgada com azoto durante 5 min e posteriormente aquecida a 50°C durante 3h. A mistura arrefecida foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seco com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de fase inversa para se obter o produto pretendido sob a forma de um sólido branco (23 mg, 44%, p.f. 174-178°C.) ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 5,69 (dd, $J=7,72, 2,21$ Hz, 1H) 6,30 (d, $J=3,31$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J=3,31$ Hz, 1 H) 7,43 (m, 2 H) 7,74 (d, $J=2,57$ Hz, 2 H) 7,78 (dd, $J=8,46, 1,84$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 7,97 (t, $J=8,82$ Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 10,05 (s, 1H) 11,46 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H), MS (ESI+) m/z 518 (M+H) $^+$.

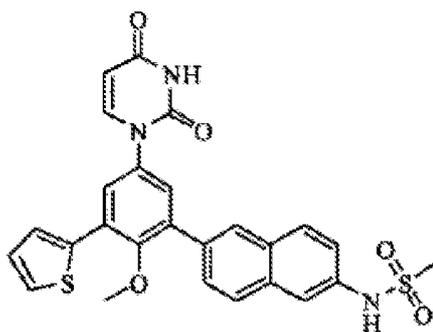
Exemplo 20. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-3-

il)fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.53**).



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do **Exemplo 19** substituindo por ácido tiofen-3-ilborónico o 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, para proporcionar um sólido branco (12 mg, 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,07 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,41 (dd, J=8,64, 2,02 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=5,13, 1,08 Hz, 1H) 7,69 (m, 3 H) 7,76 (dd, J=8,64, 1,65 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,95 (m, 3 H) 8,09 (s, 1 H) 10,05 (s, 1H) 11,47 (s, 1H), MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺.

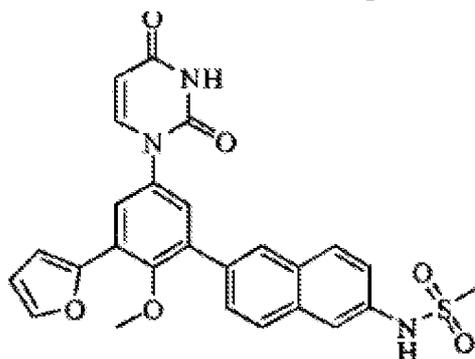
Exemplo 21. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-2-il)fenil)-naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.61**).



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do **Exemplo 19** substituindo por ácido tiofen-2-ilborónico o 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, obtendo-se um sólido branco (8 mg, 15%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 5,70 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J=5,33, 3,86 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,69 (dd, J=5,15,

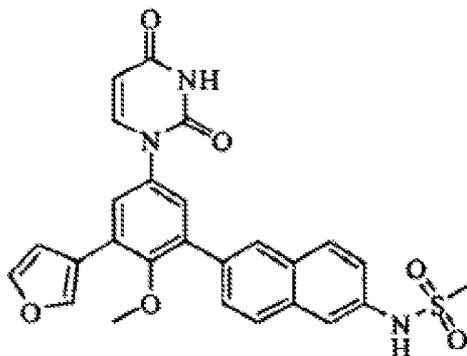
1,20 Hz, 1 H) 7,80 (m, 3 H) 7,88 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,92 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,98 (m, 2 H) 8,12 (s, 1H) 10,06 (s, 1H) 11,48 (s, 1H), MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺.

Exemplo 22. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxifenil)-naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.59**).



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do **Exemplo 19** substituindo por ácido furan-2-ilborónico o 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, obtendo-se um sólido branco (16 mg, 32%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 5,69 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 6,69 (dd, $J=3,31, 1,84$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=3,31$ Hz, 1H) 7,43 (dd, $J=8,82, 2,21$ Hz, 1 H) 7,49 (d, $J=2,94$ Hz, 1H) 7,80 (m, 5 H) 7,96 (m, 2 H) 8,13 (s, 1H) 10,06 (s, 1H) 11,47 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 502,1 (M-H)⁺.

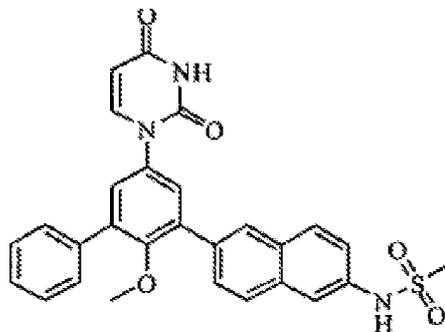
Exemplo 23. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3(furan-3-il)-2-metoxifenil)-naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.64**).



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do **Exemplo 19** substituindo por ácido furan-3-

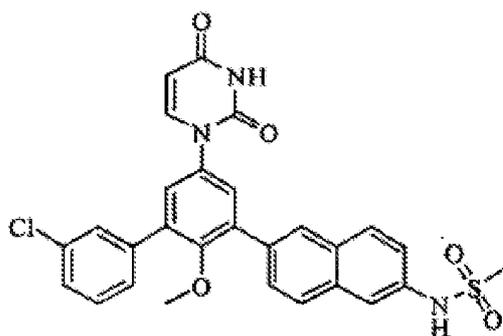
ilborónico o 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano obtendo-se um sólido branco (6 mg, 12%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 5,69 (dd, $J=7,71$, 1,83 Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=1,74$, 0,78 Hz, 1H) 7,42 (dd, $J=8,82$, 2,21 Hz, 1 H) 7,46 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,73 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=1,84$ Hz, 1H) 7,81 (t, $J=1,84$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,96 (t, $J=8,82$ Hz, 2 H) 8,10 (s, 1H) 8,28 (s, 1H) 10,05 (s, 1H) 11,48 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 502,1 (M-H) $^+$.

Exemplo 24. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-bifenil-3-il)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.71**).



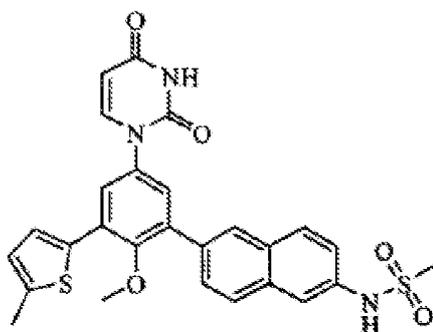
O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do **Exemplo 19** substituindo por ácido fenilborónico o 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em sílica gel eluindo com 3% metanol/ CH_2Cl_2 obtendo-se um sólido branco (10 mg, 8%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 5,69 (dd, $J=7,81$, 1,47 Hz, 1H) 7,36 (m, 5 H) 7,56 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,64 (m, 2 H) 7,74 (d, $J=2,21$ Hz, 1H) 7,78 (dd, $J=8,46$, 1,84 Hz, 1 H) 7,94 (m, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 10,04 (s, 1H) 11,47 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 512 (M-H) $^+$.

Exemplo 25. Preparação de N-(6-(3'-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibifenil-3-il)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.74**).



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do **Exemplo 19** substituindo por ácido 3-clorofenilborónico o 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, obtendo-se um sólido branco (38 mg, 68%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 5,70 (dd, $J=8,09, 2,21$ Hz, 1 H) 7,43 (dd, $J=8,82, 2,21$ Hz, 1 H) 7,52 (m, 3 H) 7,62 (m, 2 H) 7,72 (m, 2 H) 7,79 (dd, $J=8,46, 1,47$ Hz, 1 H) 7,95 (m, 3 H) 8,12 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,47 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H), MS (ESI-) m/z 546 (M-H)⁺.

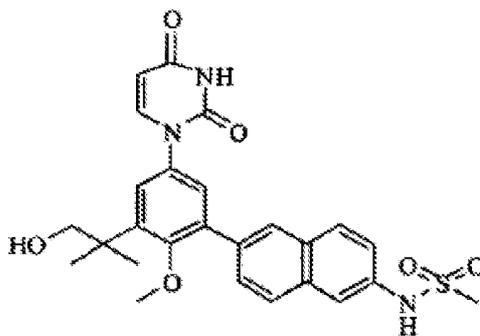
Exemplo 26. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-(2H)-il)-2-metoxi-3-(5-metiltiofen-2-il)-fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.73**).



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do **Exemplo 19** substituindo por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano o 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, obtendo-se um sólido branco (22 mg, 41%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,49 (s, 3H) 3,09 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 5,69 (dd, $J=8,09, 2,21$ Hz, 1H) 6,87 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,43 (m, 2 H) 7,54 (d, $J=3,68$ Hz, 1H) 7,76 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,87

(d, $J=5,15$ Hz, 1H) 7,98 (t, $J=9,01$ Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 11,47 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H), MS (ESI+) m/z 534 (M+H)⁺.

Exemplo 27. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.54**).



Parte A. Preparação de ácido 2-(2-hidroxi-3,5-diiodofenil)acético.

Num balão de 250 ml de fundo redondo foi adicionado ácido 2-(2-hidroxifenil)acético (Aldrich, 3,04 g, 20 mmol) em acetonitrilo (50 ml) obtendo-se uma solução incolor. Foi adicionado N-iodossuccimida (9,00 g, 40,0 mmol) em porções durante 15 min obtendo-se uma solução transparente vermelho/castanho que foi agitada durante 16h. A mistura foi concentrada e o sólido resultante foi triturado em 75 ml de água e filtrado recolhendo-se um sólido laranja o qual foi seco sob vácuo. O sólido em bruto foi recristalizado em tolueno obtendo-se um pó laranja claro (6,0 g, 74%).

Parte B. Preparação de 2-(3,5-di-iodo-2-metoxifenil)acetato de metilo.

Num balão de 250 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **A** (6 g, 14,85 mmol), carbonato de potássio (6,16 g, 44,6 mmol), e sulfato dimetílico (4,12 g, 32,7 mmol) em acetona (49.5 ml) obtendo-se uma suspensão castanha. Aqueceu-se ao refluxo durante 16h, arrefeceu-se, concentrou-se e o resíduo foi fracionado entre EtOAc e água. A fase de EtOAc foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada até obter um óleo castanho o qual foi cromatografado num cartucho

de 40 g de sílica eluindo com hexano/EtOAc 3:1 obtendo-se um óleo amarelo (6,0 g, 94%).

Parte C. Preparação de 2-(3,5-di-iodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo.

Num balão de 100 ml de fundo redondo sob azoto foi adicionado o produto da Parte **B** (1,728 g, 4 mmol) em THF anidro (20 ml) e HMPA (2 ml) obtendo-se uma solução incolor. Foi adicionado iodeto de metilo (1,251 ml, 20,00 mmol) e a solução foi arrefecida a -40°C . Foi adicionado gota a gota t-butóxido de potássio (12,00 ml, 12,00 mmol) e a mistura foi agitada de -40 a -20°C durante 30 min e a reação foi cessada com HCl 1M a um pH de 1. A mistura foi extraída com 3x40 ml com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia flash num cartucho ISCO com 40 g de sílica eluindo com 9:1 hexano/EtOAc obtendo-se o produto bimetilado sob a forma de óleo amarelo (1,63 g, 89%).

Parte D. Preparação de ácido 2-(3,5-di-iodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanóico.

Uma suspensão do produto da Parte **C** (2,63 g, 5,72 mmol) em MeOH (40 ml) e THF (40 ml) foi tratada com hidróxido de sódio 4,0M (28 ml, 112 mmol) e aquecida a 80°C durante 48h. O solvente orgânico foi evaporado e a solução aquosa remanescente foi acidificada com HCl 1M produzindo um sólido que foi recolhido através de filtração, lavado com água e seco para proporcionar o ácido carboxílico pretendido (2,46 g, 96%).

Parte E. Preparação de 2-(3,5-di-iodo-2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol.

Uma solução do produto da Parte **D** (1,00 g, 2,242 mmol) em THF (40 ml) foi tratada gota a gota com complexo borano-THF 1,0M (20 ml, 20 mmol) e posteriormente foi aquecida a 50°C durante 24 h. A mistura foi tratada com metanol (20 ml), refluxada durante 30 min e concentrada. O resíduo resultante foi lavado com água, salmoura, seco com sulfato de sódio, filtrado e evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica

gel eluindo com hexano/EtOAc (4:1) obtendo-se o produto pretendido (810 mg, 84%).

Parte F. Preparação de *terc*-butil(2-(3,5-di-iodo-2-metoxifenil)-2-metilpropoxi)dimetilsilano.

Uma solução do produto da Parte **E** (432 mg, 1,000 mmol) em DMF (5 ml) foi tratada com *terc*-butildimetilclorossilano (301 mg, 2,000 mmol), e imidazole (204 mg, 3,00 mmol) e agitada durante 2h. A mistura foi fracionada entre HCl 1M e acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com hexano/EtOAc (9:1) obtendo-se o produto pretendido (522 mg, 96%).

Parte G. Preparação de 1-(3-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

Num balão de 50 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **F** (520 mg, 0,952 mmol), pirimidino-2,4(1H,3H)diona (117 mg, 1,047 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (42,5 mg, 0,190 mmol), iodeto de cobre(I) (18,13 mg, 0,095 mmol) e fosfato de potássio (424 mg, 1,999 mmol) em DMSO (5 ml). O recipiente foi selado, purgado com azoto e posteriormente aquecida a 60°C durante 24h. A mistura foi fracionada entre HCl 1M e acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio, e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrado e evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com hexano/EtOAc (3:2) obtendo-se o produto sob a forma de sólido (285 mg, 65%).

Parte H. Preparação de N-(6-(3-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

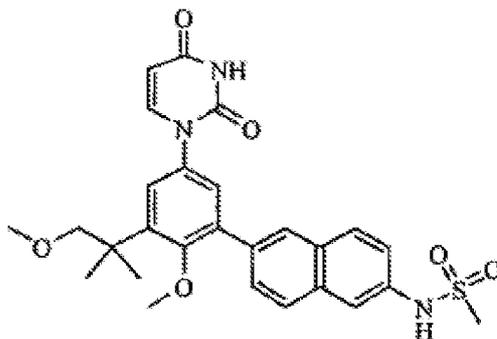
Num tubo de microondas de 5 ml foi adicionado o produto da Parte **G** (50 mg, 0,094 mmol), o produto do Exemplo 2A, **Parte**

B (32,7 mg, 0,094 mmol), fosfato de potássio (42,0 mg, 0,198 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,827 mg, 2,83 μ mol) e tris(dibenzilidenoacetona)paládio(0) (0,863 mg, 0,943 μ mol) em THF (3,0 ml) e água (1,0 ml). O recipiente foi selado e a mistura foi purgada com azoto durante 5 min e foi posteriormente aquecida a 50°C durante 2h. A mistura foi fracionada entre HCl 1M e acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrado e evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com hexano/EtOAc (3:7) obtendo-se um sólido (32 mg, 54%).

Parte I. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

O produto da Parte **H** (31 mg, 0,050 mmol) em THF (2,0 ml) foi tratado com TBAF 1M (0,3 ml, 0,3 mmol) em THF e agita-se até ao dia seguinte. A mistura foi fracionada com água e acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura três vezes, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com 2% a 8% de metanol em CH₂Cl₂ obtendo-se um sólido (21 mg, 83%). Ponto de fusão: 256-257°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,67 (d, J=4,78 Hz, 2 H) 4,72 (t, J=4,78 Hz, 1 H) 5,65 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,36 (m, 3 H) 7,74 (m, 3 H) 7,98 (m, 3 H) 10,04 (s, 1H) 11,41 (s, 1 H), MS (ESI+) *m/z* 527 (M+ NH₄)⁺.

Exemplo 28. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.66**).



Parte A. Preparação de 1,5-di-iodo-2-metoxi-3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benzeno.

Num balão de 25 ml de fundo redondo foi adicionado o produto do **Exemplo 27, Parte E.** (259 mg, 0,6 mmol) e hidreto de sódio (28,8 mg, 1,200 mmol) em THF (5 ml). A mistura foi agitada durante 30 min e foi adicionado iodometano (0,045 l, 0,720 mmol). A mistura foi agitada durante 16h e fracionada entre acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada obtendo-se um óleo (235 mg, 88%).

Parte B. Preparação de 1-(3-iodo-4-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

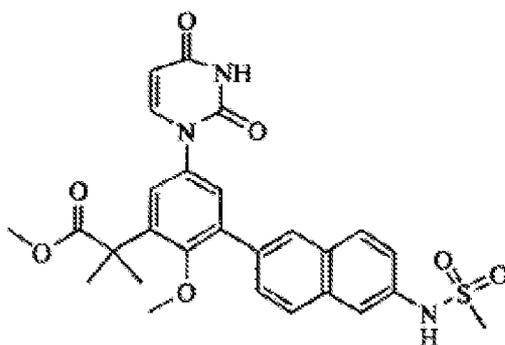
Num balão de 25 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da **Parte A** (230 mg, 0,516 mmol), pirimidino-2,4(1H,3H)diona (63,6 mg, 0,567 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (23,02 mg, 0,103 mmol), iodeto de cobre(I) (9,82 mg, 0,052 mmol) e fosfato de potássio (230 mg, 1,083 mmol) em DMSO (5 ml). O recipiente foi selado, purgado com azoto e aquecido a 60°C durante 16h. A mistura foi arrefecida e fracionada entre acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com 2% a 5% de metanol em CH₂Cl₂ obtendo-se um sólido (140 mg, 63%).

Parte C. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Num tubo de microondas de 5 ml foi adicionado o produto da **Parte B** (43 mg, 0,100 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (34,7 mg, 0,100 mmol), fosfato de potássio (44,6 mg, 0,210 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,876 mg, 3,00 µmol) e tris(dibenzilidenoacetona)paládio(0) (0,915 mg, 0,999 µmol) em THF (3,0 ml) e água (1,0 ml). O recipiente foi selado, purgado com azoto durante 5 min e aquecido a 50°C durante 2h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica

foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrado e evaporado. O resíduo foi triturado com metanol/ CH₂Cl₂ (1:1) obtendo-se um sólido (28 mg, 54%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,39 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=8,64, 2,02 Hz, 1H) 7,69 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,73 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,95 (t, J=8,27 Hz, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,41 (s, 1 H), MS (ESI+) *m/z* 541 (M+ NH₄)⁺.

Exemplo 29. Preparação de 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)-naftalen-2-il)fenil)-2-metilpropanoato de metilo (composto **IB-L0-2.70**).



Parte A. Preparação de 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo.

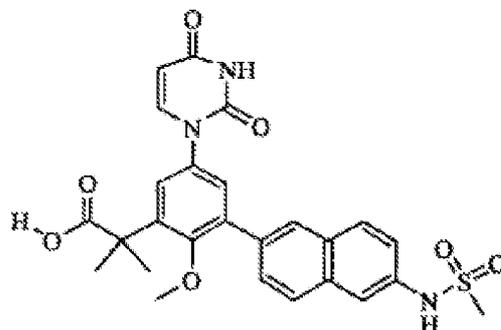
Num balão de 100 ml de fundo redondo sob N₂ foi adicionado o produto do **Exemplo 27, Parte C** (410 mg, 0,891 mmol), 1H-pirimidino-2,4-diona (120 mg, 1,069 mmol), e fosfato de potássio tribásico (397 mg, 1,872 mmol) em DMSO (5 ml) obtendo-se uma suspensão incolor. Foi adicionada N-(2-cianofenil) picolinamida (39,8 mg, 0,178 mmol) e a mistura foi purgada com N₂ durante 5 min. Foi adicionado iodeto de cobre(I) (16,97 mg, 0,089 mmol) e a mistura foi purgada uma vez mais durante 10 min, colocada sob N₂ e aquecida a 60°C durante 18h. A mistura foi arrefecida e fracionada entre EtOAc e água ajustando o pH a 1 com HCl. A fase aquosa foi extraída 2x com EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água, NaHCO₃ saturado, e NaCl saturado. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), tratada com

sílica funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia num cartucho ISCO de 40 g de sílica eluindo com 3% MeOH em CH₂Cl₂ obtendo-se uma espuma branca (269 mg, 68%).

Parte B. Preparação de 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)-naftalen-2-il)fenil)-2-metilpropanoato de metilo.

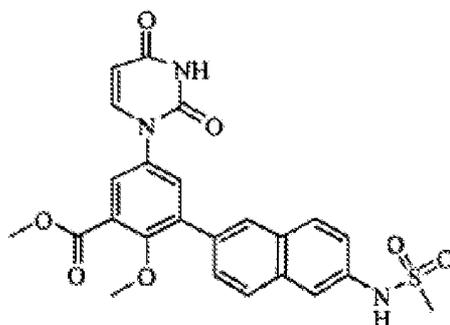
Num tubo de microondas de 20 ml foi adicionado o produto da Parte **A** (0,444 g, 1,0 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (0,365 g, 1,050 mmol), e fosfato de potássio tribásico (0,446 g, 2,100 mmol) em tetra-hidrofurano-água 3:1 (12 ml) e desgaseificou-se através de borbulhamento com azoto durante 20 min. A solução foi posteriormente tratada com PA-Ph (CAS 97739-46-3) (8,77 mg, 0,030 mmol) e tris(dibenzilideno-acetona)paládio(0) (9,16 mg, 10,00 µmol) seguido de desgaseificação durante mais 5 min. O tubo de microondas foi posteriormente selado e aquecido a 50°C durante 18h, arrefecido e fracionado entre EtOAc e água ajustando o pH a 1 com HCl 1M. A fase de EtOAc foi lavada com água, NaHCO₃ saturado, e NaCl saturado. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio, agitada durante 1h com sílica funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia num cartucho ISCO de 12 g de sílica eluindo com 1-3% MeOH em CH₂Cl₂ obtendo-se cristais acastanhados claros (480 mg, 98%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,52 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 5,67 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 3 H) 7,65 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=8,64, 5,70 Hz, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,45 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 536 (M-H)⁺.

Exemplo 30. Preparação de ácido 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)-naftalen-2-il)fenil)-2-metilpropanóico (composto **IB-L0-2.77**).



Uma mistura do produto do **Exemplo 29** (108 mg, 0,2 mmol) e hidróxido de sódio (1 ml, 4,00 mmol) em metanol, THF, água (3:3:1, 10 ml) foi aquecida a 80°C durante 18h, arrefecida e cuidadosamente acidificada até pH 1 com HCl concentrado resultando na formação de um precipitado branco. O sólido foi recolhido através de filtração, lavado com água e seco. O material em bruto foi triturado em 1 ml de EtOAc/MeOH 1:1, sonicado durante 5 min e o sólido foi recolhido através de filtração sob a forma de sólido branco brilhante (58 mg, 54% rendimento), pf >300°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,50 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 5,66 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 3 H) 7,67 (dd, J=8,64, 1,65 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=9,01, 4,60 Hz, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,43 (s, 1 H) 12,15 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 522 (M-H)⁺.

Exemplo 31. Preparação de 5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)benzoato de metilo (composto **IB-L0-2.72**).



Parte A. Preparação de 3,5-di-iodo-2-metoxibenzoato de metilo.

Uma mistura de ácido 2-hidroxi-3,5-di-iodobenzóico (3,9 g, 10,0 mmol), carbonato de potássio (4,15 g, 30,0 mmol) e sulfato dimetílico (2,77 g, 22,0 mmol) em acetona (33 ml) foi aquecida ao refluxo durante 16h, arrefecida e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água, salmoura, seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado obtendo-se um sólido quase branco (4,2 g, rendimento quantitativo).

Parte B. Preparação de 5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxibenzoato de metilo.

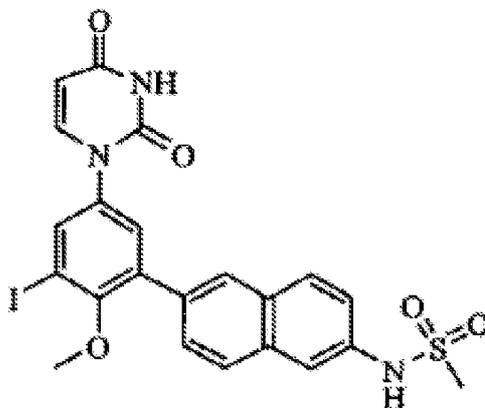
Num balão de 100 ml de fundo redondo sob N₂ foi adicionado o produto da Parte **A** (2,09 g, 5,0 mmol), 1H-pirimidino-2,4-diona (0,67 g, 6,0 mmol), e fosfato de potássio tribásico (2,2 g, 10,5 mmol) em DMSO (20 ml) obtendo-se uma suspensão incolor. Foi adicionado N-(2-cianofenil)picolinamida (220 mg, 1,0 mmol) e a mistura foi purgada com N₂ durante 5 min. Foi adicionado iodeto de cobre(I) (95 mg, 0,5 mmol) e a mistura foi novamente purgada durante 10 min, colocada sob N₂ e aquecida a 60°C durante 18h. A mistura foi arrefecida e fracionada entre EtOAc e água ajustando o pH a 1 com HCl. A fase aquosa foi extraída 2x com EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água, NaHCO₃ saturado, e NaCl saturado. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) tratada com sílica funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia num cartucho ISCO de 40 g de sílica eluindo com 3% MeOH em CH₂Cl₂ obtendo-se uma espuma branca (1,0 g, 50 %).

Parte C. Preparação de 5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)benzoato de metilo.

Uma mistura do produto da Parte **B** (101 mg, 0,25 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (91 mg, 0,263 mmol), e fosfato de potássio tribásico (111 mg, 0,525 mmol) em tetra-hidrofurano-água 3:1 (125 ml) foi desgaseificada através de borbulhamento com azoto durante 20 min. A solução foi posteriormente tratada com PA-Ph (CAS 97739-46-3) (2,192 mg, 7,50 µmol) e tris(dibenzilidenoacetona)paládio(0) (2,289 mg,

2,500 μmol) seguido de degaseificação durante mais 5 min. O tubo de microondas foi posteriormente selado, aqueceu-se a 50°C durante 18h, arrefeceu-se e fracionou-se entre EtOAc e água ajustando o pH a 1 com HCl 1M. A fase de EtOAc foi lavada com água, NaHCO_3 saturado, e NaCl saturado. A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 , agitada durante 1h com sílica funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia num cartucho ISCO de 12 g de sílica eluindo com 3% MeOH em CH_2Cl_2 para se obter uma espuma quase branca (80 mg, 63 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 5,69 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,43 (dd, $J=8,82, 2,21$ Hz, 1H) 7,68 - 7,79 (m, 4 H) 7,84 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,89 - 8,01 (m, 2H) 8,09 (s, 1H) 10,06 (s, 1 H) 11,49 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 494 (M-H) $^+$.

Exemplo 32. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.57**).



Parte A. Preparação de 1,3,5-tri-iodo-2-metoxibenzeno.

Num recipiente pressurizável de 250 ml foi adicionado 2,4,6-tri-iodofenol (5 g, 10,60 mmol) em MTBE (60 ml) obtendo-se uma solução amarela. A solução foi arrefecida em banho de gelo e foi adicionado trimetilsilildiazometano 2,0M (7,95 ml, 15,90 mmol) com gotejamento rápido seguido de adição gota a gota de metanol (6 ml) resultando em borbulhamento calmo. O recipiente foi selado e agitado à temperatura ambiente durante 4h. A solução reacional foi fracionada entre EtOAc e água e a fase orgânica foi lavada com HCl 1M, NaHCO_3 saturado, e NaCl

saturado. A fase de EtOAc foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada obtendo-se um sólido acastanhado o qual foi usado sem purificação (4,8 g, 94%).

Parte B. Preparação de 1-(3,5-di-iodo-4-metoxifenil)-pirimidino-2,4(1H,3H)diona

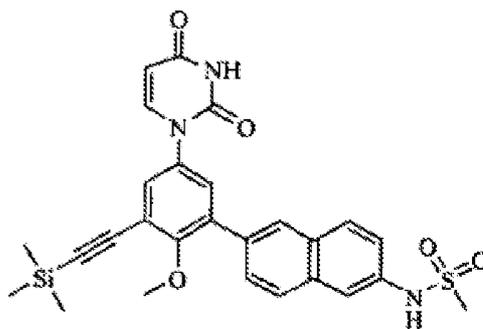
Num balão de 100 ml de fundo redondo sob N_2 foi adicionado o produto da Parte **A** (3,5 g, 7,2 mmol), 1H-pirimidino-2,4-diona (0,97 g, 8,64 mmol), e fosfato de potássio tribásico (3,2 g, 15,0 mmol) em DMSO (50 ml) obtendo-se uma suspensão incolor. Foi adicionada N-(2-cianofenil)picolinamida (320 mg, 1,44 mmol) e a mistura foi purgada com N_2 durante 5 min. Foi adicionado iodeto de cobre(I) (137 mg, 0,72 mmol) e a mistura foi novamente purgada durante 10 min, colocada sob N_2 e aquecida a 60°C durante 18h. A mistura foi arrefecida e fracionada entre EtOAc e água ajustando o pH a 1 com HCl. A fase aquosa foi extraída 2x com EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água, NaHCO_3 saturado, e NaCl saturado, secas (Na_2SO_4) tratadas com sílica funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtradas e concentradas. O sólido resultante foi triturado em hexano/EtOAc 2:1 obtendo-se um pó quase branco (2,2 g, 62 %).

Parte C. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Uma mistura do produto da Parte **B** 1-(3,5-di-iodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona (118 mg, 0,25 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (87 mg, 0,25 mmol), complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) CH_2Cl_2 (10,21 mg, 0,013 mmol) e carbonato de sódio (0,250 ml, 0,25 mmol) em tolueno (1,0 ml) e etanol (1,0 ml) foi purgado com azoto durante 5 min e sujeito a microondas a 100°C durante 30 min. A mistura foi arrefecida e fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica eluindo com acetato de etilo/hexano (2:3 a 4:1) para se obter o composto do título (16 mg, 11%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 5,67 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 7,42

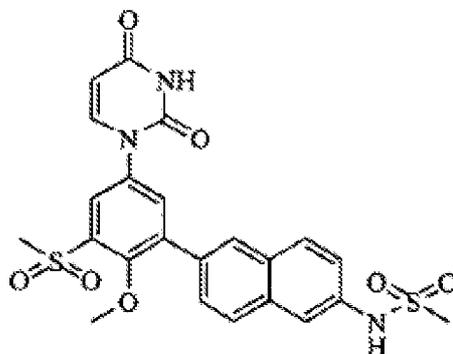
(dd, $J=8,82, 2,21$ Hz, 1H) 7,59 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 7,81 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 7,95 (m, 3 H) 8,09 (s, 1 H) 10,06 (s, 1H) 11,47 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 562 (M-H)⁺.

Exemplo 33. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-(2H)-il)-2-metoxi-3-((trimetilsilil)etinil)-fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.78**).



Num tubo de microondas de 5 ml foram combinados etiniltrimetilsilano (0,044 ml, 0,32 mmol), o produto do **Exemplo 32** (45,1 mg, 0,08 mmol), iodeto de cobre(I) (0,762 mg, 4,0 μ mol), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (2,81 mg, 4,0 μ mol) e trietilamina (0,056 ml, 0,40 mmol) em acetonitrilo (2 ml). A mistura foi purgada com azoto durante 5 min, selou-se e sujeitou-se a microondas a 80°C durante 20 min. A mistura reacional foi arrefecida e fracionada com acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica eluindo com 1-4% metanol em CH₂Cl₂ obtendo-se um sólido, (18 mg, 42%) p.f.175-178°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,25 (s, 9 H) 3,07 (s, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 5,66 (dd, $J=7,91, 2,02$ Hz, 1 H) 7,41 (dd, $J=8,82, 2,21$ Hz, 1H) 7,58 (m, 2 H) 7,69 (dd, $J=8,46, 1,84$ Hz, 1 H) 7,72 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,93 (m, 2 H) 8,05 (d, $J=1,32$ Hz, 1 H) 10,04 (s, 1H) 11,45 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H), MS (ESI+) m/z 534 (M+H)⁺.

Exemplo 34. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(metilsulfonyl)fenil)-naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.68**).



Parte A. Preparação de 4-nitrobenzeno-2-diazo-1-óxido.

Num balão de 250 ml de fundo redondo foi adicionado 2-amino-4-nitrofenol (6,165 g, 40,0 mmol) em ácido tetrafluorobórico a 48% (15 ml). Foi adicionado gota a gota nitrito de sódio (2,76 g, 40,0 mmol) em água (6 ml) a 0°C e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. O sólido foi recolhido através de filtração, lavado com ácido tetrafluorobórico e água. O sólido foi suspenso em acetona (50 ml), filtrado e seco obtendo-se um sólido (3,31 g, 50%).

Parte B. Preparação de 2-(metiltio)-4-nitrofenol.

Num copo de vidro de 1L foi adicionado o produto da Parte **A** (2,70 g, 16,35 mmol) em água gelada (250 g) obtendo-se uma suspensão castanha. Foi adicionado cobre (0,520 g, 8,18 mmol), seguido de adição de tiometóxido de sódio (2,292 g, 32,7 mmol) em água (50 ml) lentamente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi acidificado com HCl 1M produzindo um sólido que foi recolhido através de filtração e seco (2,53 g, 84%).

Parte C. Preparação de 2-(metilsulfonyl)-4-nitrofenol.

Num balão de 250 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **B** (1,111 g, 6,00 mmol) em MeOH (20 ml) obtendo-se uma suspensão castanha. Foi adicionado Oxone (7,746 g, 12,60 mmol) em água (20 ml) lentamente a 0°C. A

mistura foi aquecida à temperatura ambiente, agitada durante 1h e fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com 1% a 5% metanol em CH₂Cl₂ obtendo-se um sólido (0,472 g, 36%).

Parte D. Preparação de 2-iodo-6-(metilsulfonyl)-4-nitrofenol.

Num balão de 50 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **C** (470 mg, 2,164 mmol) em MeOH (10 ml) e água (2,5 ml). Foi adicionado gota a gota monocloreto de iodo (0,30 ml, 2,60 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, vertida em água (200 ml) e agitada durante 10min. O sólido resultante foi recolhido através de filtração e seco (636 mg, 86%).

Parte E. Preparação de 1-iodo-2-metoxi-3-(metilsulfonyl)-5-nitrobenzeno.

Num recipiente pressurizável de 50 ml foi adicionado o produto da Parte **D** (630 mg, 1,836 mmol) em MTBE (6 ml) proporcionando uma solução amarela. A mistura foi arrefecida em banho de gelo e foi adicionado trimetilsilildiazometano 2M (1,377 ml, 2,75 mmol) com gotejamento rápido seguido de adição gota a gota de MeOH (0,4 ml) resultando em borbulhamento calmo. O recipiente foi selado e agitou-se à temperatura ambiente durante 1h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada obtendo-se um sólido quase branco (655 mg, 100%).

Parte F. Preparação de 3-iodo-4-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina.

Num balão de 250 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **E** (0,650 g, 1,820 mmol), cloreto de amônio (0,146 g, 2,73 mmol), e ferro (0,508 g, 9,10 mmol) em THF/MeOH/água (50 ml, 2/2/1). A mistura foi refluxada durante 2h, arrefecida e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi fracionado com acetato de etilo e água. A fase orgânica

foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada obtendo-se um sólido (590 mg, 99%).

Parte G. Preparação de (E)-N-(3-iodo-4-metoxi-5-(metilsulfonil)fenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

Num balão de 100 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **F** (500 mg, 1,528 mmol) em DMF (15,0 ml). A solução foi arrefecida sob azoto a -20°C e foi adicionado gota a gota isocianato de (E)-3-metoxiacrilóilo (15,28 ml, 6,11 mmol; preparado tal como descrito por Santana, L.; et al. J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295). A mistura foi agitada a esta temperatura durante 15 min, posteriormente foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 45 min. A mistura foi diluída com acetato de etilo e lavada com água (3 x 50 ml), salmoura (3 x 50 ml), seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com acetato de etilo/hexano obtendo-se um sólido (425 mg, 61%).

Parte H. Preparação de 1-(3-iodo-4-metoxi-5-(metilsulfonil)-fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

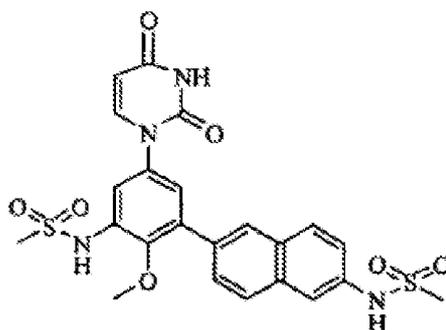
Num balão de 100 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **G** (420 mg, 0,925 mmol) em etanol (10 ml) obtendo-se uma suspensão. Foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (1 ml, 18,76 mmol) em água (10 ml) e a mistura foi aquecida a 110°C durante 2h. A mistura reacional foi arrefecida, diluída com água (50 ml) e agitada durante 10 min. O material sólido foi recolhido através de filtração, lavado com água e seco obtendo-se um sólido branco (325 mg, 83%).

Parte I. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(metilsulfonil)fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Num tubo de microondas de 5 ml foi adicionado o produto da Parte **H** (63,3 mg, 0,15 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (52,1 mg, 0,150 mmol), complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) (6,12 mg, 7,50 μmol) e carbonato de sódio 1M (0,150 ml, 0,150 mmol) nos solventes tolueno (1,0 ml) e etanol (1,0 ml). O recipiente foi selado e a mistura foi purgada com azoto durante 5 min e sujeita a

microondas a 100°C durante 30 min. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 1% a 8% de metanol em CH₂Cl₂ obtendo-se o produto em bruto. Uma trituração final em metanol/acetato de etilo 1:1 proporcionou o sólido puro (26 mg, 34%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 5,71 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,91 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=2,57 Hz, 1H) 8,00 (m, 2 H) 8,16 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 11,51 (s, 1H), MS (ESI+) *m/z* 533 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 35. Preparação de N-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)-naftalen-2-il)fenil)metanossulfonamida (composto IB-L0-2.75).



Parte A. Preparação de 2,4-di-iodo-6-nitrofenol.

A uma solução de 2-nitrofenol (2,78 g, 20 mmol) em MeOH (120 ml) e água (30 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de monocloreto de iodo (2,105 ml, 42,0 mmol) em 10 ml CH₂Cl₂. A mistura foi agitada durante 2h, vertida em 600 ml de água, agitada e sonicada durante 30 min. A mistura foi filtrada recolhendo-se um sólido amarelo que foi lavado 3x com água (50 ml cada lavagem) e seco até massa constante (7,3 g, 93%).

Parte B. Preparação de 1,5-di-iodo-2-metoxi-3-nitrobenzeno.

Um recipiente pressurizável de 50 ml foi carregado com o produto da Parte **A** e MTBE (10 ml) obtendo-se uma solução amarela. A solução foi arrefecida em banho de gelo e foi adicionado trimetilsilildiazometano 2M (2,251 ml, 4,50 mmol)

com gotejamento rápido seguido de adição gota a gota de MeOH (0,6 ml) resultando em borbulhamento calmo. O recipiente foi selado e agitou-se deixando aquecer até à temperatura ambiente durante 4h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada obtendo-se um sólido amarelo (1,22 g, 100%).

Parte C. Preparação de 3,5-di-iodo-2-metoxianilina.

Num balão de fundo redondo de 250 ml foi adicionado o produto da Parte **B** (0,98 g, 2,420 mmol), cloreto de amónio (0,194 g, 3,63 mmol), e ferro (0,676 g, 12,10 mmol) em THF/metanol/água (20ml/20ml/10ml). A mistura foi refluxada durante 16h, arrefecida e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi fracionado com água e acetato de etilo. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada obtendo-se um óleo (780 mg, 86%).

Parte D. Preparação de 1-(3-amino-5-iodo-4-metoxifenil)-pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

Num balão de fundo redondo de 25 ml foi adicionado o produto da Parte **C** (650 mg, 1,734 mmol), pirimidino-2,4(1H,3H)diona (214 mg, 1,907 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (77 mg, 0,347 mmol), iodeto de cobre(I) (33,0 mg, 0,173 mmol) e fosfato de potássio (773 mg, 3,64 mmol) em DMSO (5 ml). O recipiente foi selado e a mistura foi purgada com azoto durante 15 min e aquecida a 60°C durante 16h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrado e evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica eluindo com metanol/D CH₂Cl₂CM 5:95 obtendo-se um sólido (125 mg, 20%).

Parte E. Preparação de N-(5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-3-iodo-2-metoxifenil)metanossulfonamida.

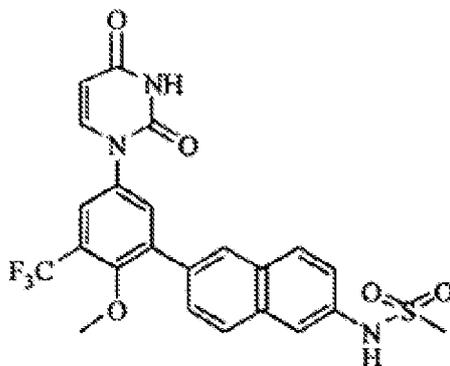
Uma solução do produto da Parte **D** (110 mg, 0,306 mmol) em piridina (2 ml) foi tratada com cloreto de metanossulfonilo

(0,048 ml, 0,612 mmol) e agitada durante 24h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi fracionado com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 2% a 5% de metanol em CH₂Cl₂ obtendo-se um sólido (20 mg, 15%).

Parte F. Preparação de N-(5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)fenil)metanossulfonamida.

Num tubo de microondas de 5 ml foi adicionado o produto da Parte **E** (18 mg, 0,041 mmol), Exemplo 2A, **Parte B** (14,30 mg, 0,041 mmol), fosfato de potássio (18,35 mg, 0,086 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,361 mg, 1,235 µmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,377 mg, 0,412 µmol) em THF (3,0 ml) e água (1,0 ml). O recipiente foi selado e a mistura foi purgada com azoto durante 5 min e aquecida a 50°C durante 2h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 2% a 5% de metanol em CH₂Cl₂ obtendo-se um sólido. Uma trituração final em metanol/ CH₂Cl₂ 1:1 deu origem ao produto pretendido (7 mg, 32%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 5,69 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1H) 7,34 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 7,81 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=6,25 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=6,62 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,45 (d, J=1,84 Hz, 1 H), MS (ESI-) m/z 529 (M-H).

Exemplo 36. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.56**).



Parte A. Preparação de 4-iodo-2-(trifluorometil)fenol.

A uma solução de 2-(trifluorometil) fenol (3,24 g, 20 mmol) em MeOH (40 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (0,960 g, 24,0 mmol) e agitada até o hidróxido ter dissolvido. A mistura foi arrefecida a 0°C e foi adicionado iodeto de sódio (3,0 g, 20 mmol) seguido de adição gota a gota de hipoclorito de sódio aquoso a 10% (9,0 ml, 14,6 mmol). A adição do iodeto de sódio seguido de hipoclorito de sódio foi repetida duas vezes mais. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h e tratada gota a gota com HCl concentrado até pH 1. A mistura foi extraída 3x com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos com sulfato de sódio, filtrados e evaporados. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com EtOAc/hexano (1:9) obtendo-se o produto mono-iodo (5,0 g, 87%).

Parte B. Preparação de 2-bromo-4-iodo-6-(trifluorometil)-fenol.

Num balão de fundo redondo de 250 ml foi adicionado o produto da Parte **A** (5,00 g, 17,36 mmol) e 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (2,73 g, 9,55 mmol) em CHCl₃ (80 ml) obtendo-se uma solução laranja. A mistura foi agitada durante 2h, lavada com água, salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto em bruto foi purificado em sílica gel eluindo com acetato de etilo/hexano (5:95) obtendo-se um sólido (3,5 g, 54%).

Parte C. Preparação de 1-bromo-5-iodo-2-metoxi-3-(trifluorometil)benzeno

Uma mistura do produto da Parte **B** (3,2 g, 8,72 mmol), iodometano (1,36 ml, 21,8 mmol), e hidróxido de sódio a 50% (0,507 ml, 9,59 mmol) em acetona (20 ml) foi agitada durante 24h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi fracionado com acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O material em bruto foi purificado em sílica gel eluindo com acetato de etilo/hexano (5:95) obtendo-se um sólido (2,67 g, 80%).

Parte D. Preparação de 1-(3-bromo-4-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)pirimidino-2,4 (1H,3H)diona.

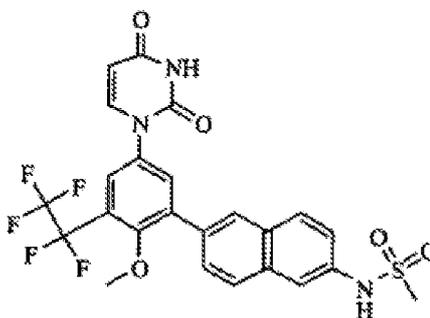
Num tubo de microondas de 20 ml foi adicionado o produto da Parte **C** (762 mg, 2,0 mmol), pirimidino-2,4(1H,3H)diona (247 mg, 2,2 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (89 mg, 0,4 mmol), iodeto de cobre(I) (38,1 mg, 0,2 mmol) e fosfato de potássio (892 mg, 4,2 mmol) em DMSO (10 ml). O recipiente foi selado e a mistura foi purgada com azoto durante 15 min e aquecida a 60°C durante 16h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com acetato de etilo/hexano (2:3) obtendo-se o produto pretendido (63 mg, 9%).

Parte E. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1 (2H)-il)-2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Num tubo de microondas de 5 ml foi adicionado o produto da Parte **D** (60 mg, 0,164 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (62,8 mg, 0,181 mmol), dicloreto de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaládio (5,36 mg, 8,22 µmol) e fosfato de potássio (69,8 mg, 0,329 mmol) em THF/água (3 ml/1 ml). O recipiente foi selado e a mistura foi purgada com azoto durante

5 min e aquecida a 60°C durante 2h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de fase inversa para se obter o composto do título sob a forma de sólido (26 mg, 31%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 5,71 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,78 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,88 (m, 3 H) 7,98 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=3,68 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 11,51 (d, J=2,21 Hz, 1 H), MS (ESI-) m/z 504,1 (M-H)⁺.

Exemplo 37. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(perfluoroetil)fenil)-naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.60**).



Parte A. Preparação de 1-metoxi-4-nitro-2-(perfluoroetil)-benzeno.

Num balão de 250 ml de fundo redondo foi adicionado 2-bromo-1-metoxi-4-nitrobenzeno (3,5 g, 15,08 mmol), iodeto de cobre(I) (5,75 g, 30,2 mmol), e 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de sódio (5,25 g, 28,2 mmol) em DMF (75 ml) e tolueno (25 ml) obtendo-se uma suspensão acastanhada. A mistura foi aquecida a 150°C e o tolueno foi removido através de um aparelho de Dean-Stark. A mistura foi aquecida a 155°C durante 6h sob azoto, arrefecida e vertida em 100 ml de água e 100 ml de éter, filtrada através de uma camada de Celite com 1 polegada e a camada foi enxaguada com éter. As fases de filtrado foram separadas. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄) filtrada e concentrada. O óleo escuro

foi submetido a cromatografia flash num cartucho ISCO de 40 g de sílica eluindo com 4:1 hexano/EtOAc obtendo-se um óleo amarelo o qual era uma mistura (3:1) do material pretendido e material de partida (1,5 g, 37%).

Parte B. Preparação de 4-nitro-2-(perfluoroetil)fenol.

Num balão de 100 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **A** (1,4 g, 5,16 mmol) e cloridrato de piridina (4 g, 34,6 mmol) puro. A mistura foi aquecida a 210°C durante 20 min, arrefecida, e fracionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia flash num cartucho Isco de 12 de sílica eluindo com hexano/EtOAc 3:2 obtendo-se um óleo amarelo (1.3 g, 98%).

Parte C. Preparação de 2-iodo-4-nitro-6-(perfluoroetil)-fenol.

Num balão de 100 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **B** (1,3 g, 5,06 mmol) e N-iodossuccinimida (1,251 g, 5,56 mmol) em acetonitrilo (16,85 ml) obtendo-se uma solução amarela. A solução foi agitada durante 16h, diluída com 100 ml de EtOAc e lavada com 2 x 50 ml de tiossulfato de sódio 10%, salmoura, seco (Na₂SO₄) e concentrado até semissólido laranja. O semissólido foi sujeito a cromatografia flash num cartucho ISCO de 40 g de sílica eluindo com hexano EtOAc 3:1 obtendo-se um óleo amarelo vivo/laranja (1,3 g, 67%).

Parte D. Preparação de 1-iodo-2-metoxi-5-nitro-3-(perfluoroetil)benzeno

Num balão de 100 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **C** (1,04 g, 2,72 mmol) carbonato de potássio (0,563 g, 4,07 mmol) e sulfato dimetílico (0,411 g, 3,26 mmol) em acetona (20 ml) obtendo-se uma suspensão castanha. A mistura foi aquecida em refluxo suave durante 16h, arrefecida, diluída em EtOAc, lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada até óleo amarelo o qual foi purificado através de cromatografia flash num cartucho ISCO de 40 g de sílica eluindo com hexano/EtOAc 9:1 (600 mg, 56%).

Parte E. Preparação de 3-iodo-4-metoxi-5-(perfluoroetil)-anilina.

Num balão de 250 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **D** (0,6 g, 1,511 mmol), ferro (0,422 g, 7,56 mmol), e cloreto de amónio (0,121 g, 2,267 mmol) numa mistura de solventes de EtOH (9 ml), THF (9 ml) e água (3 ml) obtendo-se uma suspensão castanha a qual foi aquecida a 95-100°C durante 2h. A mistura reacional foi filtrada através de uma camada de Celite e a Celite foi repetidamente enxaguada com EtOH. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com água, salmoura, seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado obtendo-se um óleo (560 mg, 99%).

Parte F. Preparação de 1,5-di-iodo-2-metoxi-3-(perfluoroetil)benzeno.

Num balão de 25 ml de fundo redondo sob azoto foi adicionado o produto da Parte **E** (0,565 g, 1,539 mmol), nitrito de *terc*-butilo (0,293 ml, 2,463 mmol), iodeto de cobre(I) (0,293 g, 1,539 mmol), iodeto de sódio (0,231 g, 1,539 mmol) e iodo (0,195 g, 0,770 mmol) em DME (15,39 ml) obtendo-se uma suspensão castanha. A mistura foi aquecida a 60°C durante 3h, arrefecida e filtrada através de Celite lavando bem a camada de Celite com EtOAc. O filtrado de EtOAc foi tratado com tiosulfato de sódio a 10%, salmoura, seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado até óleo escuro. O material em bruto foi purificado através de cromatografia flash num cartucho ISCO de 40 g de sílica eluindo com hexano/EtOAc 95:5 obtendo-se um óleo amarelo (360 mg, 49%).

Parte G. Preparação de 1-(3-iodo-4-metoxi-5-(perfluoroetil)-fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

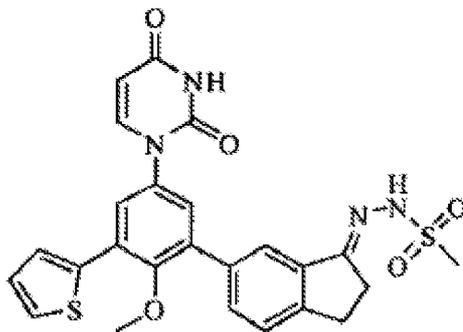
Num tubo de microondas de 20 ml foi adicionado o produto da Parte **F** (0,36 g, 0,753 mmol), 1H-pirimidino-2,4-diona (0,101 g, 0,904 mmol), fosfato de potássio tribásico (0,336 g, 1,582 mmol) N-(2-cianofenil)picolinamida (0,034 g, 0,151 mmol) e iodeto de cobre(I) (0,014 g, 0,075 mmol) em DMSO (7 ml). O recipiente foi selado e a mistura foi purgada com N₂ durante 30 min, aquecida a 60°C durante 24h, arrefecida e diluída em EtOAc. A fase de EtOAc foi lavada com HCl 1M, NaHCO₃ saturado,

e NaCl saturado, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi sujeito a cromatografia *flash* num cartucho ISCO de 40 g de sílica eluindo com hexano --> 1:1 hexano/EtOAc originando uma espuma amarela (100 mg, 29%).

Parte H. Preparação de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(perfluoroetil)fenil)-naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Num tubo de microondas de 5 ml foram combinados o produto da Parte **G** (0,10 g, 0,216 mmol), **Exemplo 2A**, **Parte B** (0,075 g, 0,216 mmol), e fosfato de potássio tribásico (0,096 g, 0,454 mmol) em tetra-hidrofurano-água 3:1 (5 ml) e desgaseificou-se através de borbulhamento com azoto durante 10 min. A mistura foi posteriormente tratada com PA-Ph (CAS 97739-46-3) (1,898 mg, 6,49 μmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (1,982 mg, 2,164 μmol) seguido de desgaseificação durante mais 5 min. O balão foi posteriormente selado e agitou-se a 50°C durante 16h e fracionou-se entre EtOAc e água. A fase de EtOAc foi lavada com HCl 0,1M, NaHCO_3 saturado, e NaCl saturado. A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 , agitada durante 0,5h com sílica funcionalizada com 3-mercaptopropilo para remover metais, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia num cartucho Isco de 12 g de sílica eluindo com CH_2Cl_2 --> 3% MeOH em CH_2Cl_2 uma espuma amarelo claro (84 mg, 99%) p.f. 162-165°C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 5,70 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 2 H) 7,80 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,82, 2,94 Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 11,50 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 554 (M-H)⁺.

Exemplo 38. Preparação de (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-2-il)fenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilideno)metanossulfono-hidrazida (composto **IB-L0-2.51**).



Parte A. Preparação de 1-(3-bromo-4-metoxi-5-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil)-pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

Num balão de 100 ml de fundo redondo foi adicionado o produto do **Exemplo 18, Parte C** (846 mg, 2,00 mmol), **Exemplo 4, Parte A** (516 mg, 2,000 mmol), fosfato de potássio (892 mg, 4,20 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (17,54 mg, 0,060 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (18,31 mg, 0,020 mmol) em THF (12,0 ml) e água (4,0 ml). O recipiente foi selado e a mistura foi purgada com azoto durante 5 min e agitada à temperatura ambiente durante 72h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrado através de Celite e evaporado. O resíduo foi purificado com sílica gel eluindo com 1 a 4% de metanol em CH₂Cl₂ obtendo-se um sólido (690 mg, 81%).

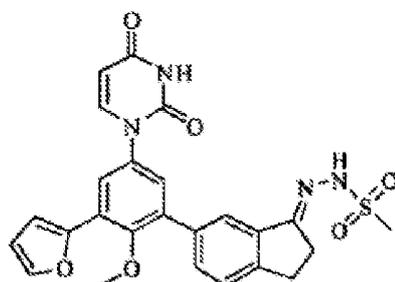
Parte B. Preparação de (E)-N'-(5-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilideno)metanossulfono-hidrazida.

Num balão de 50 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **A** (685 mg, 1,603 mmol) e metanossulfono-hidrazida (194 mg, 1,764 mmol) em MeOH (20 ml). A mistura foi aquecida a 40°C e agitada durante 24h. A mistura foi arrefecida, filtrada e lavada com metanol obtendo-se um sólido (569 mg, 68%).

Parte C. Preparação de (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-2-il)fenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilideno)metanossulfono-hidrazida.

Num tubo de microondas de 5 ml foi adicionado o produto da Parte **B** (52 mg, 0,100 mmol), ácido tiofen-2-ilborónico (12,81 mg, 0,100 mmol), dicloreto de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaládio (3,26 mg, 5,01 μ mol) e fosfato de potássio (42,5 mg, 0,200 mmol) em THF (3,0 ml) e água (1,0 ml). A mistura foi purgada com azoto durante 5 min e aquecida a 50°C durante 3h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrado através de Celite e evaporado. O resíduo foi purificado através do método AA de cromatografia de fase inversa para dar origem a um sólido branco (27 mg, 52%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,86 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,14 (m, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,18 (dd, J=5,15, 3,68 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,63 (m, 3 H) 7,75 (m, 2 H) 7,86 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 9,96 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H), MS (ESI+) m/z 523 (M+H)⁺.

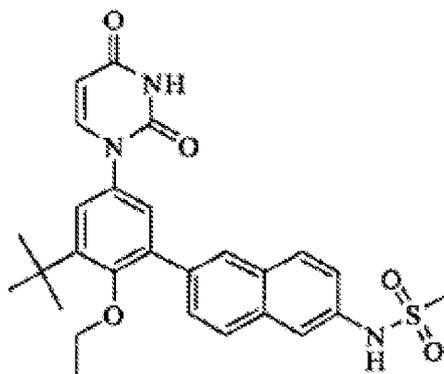
Exemplo 39. Preparação de (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilideno)metanossulfono-hidrazida (composto **IB-L0-2.55**).



Num tubo de microondas de 5 ml foi adicionado o produto do **Exemplo 38, Parte B** (52 mg, 0,100 mmol), ácido furan-2-ilborónico (11,20 mg, 0,100 mmol), dicloreto de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaládio (3,26 mg, 5,01 μ mol) e fosfato de potássio (42,5 mg, 0,200 mmol) em THF (3,0 ml) e água (1,0 ml). A mistura foi purgada com azoto durante 5 min

e aquecida a 50°C durante 3h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrada através de Celite e evaporada. O resíduo foi purificado através do método AA de cromatografia de fase inversa obtendo-se um sólido (24 mg, 47%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,86 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,14 (m, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 5,68 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J=3,31, 1,84 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=3,31 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,62 (m, 2 H) 7,75 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,86 (m, 2 H) 9,97 (s, 1 H) 11,46 (s, 1 H), MS (ESI+) *m/z* 507 (M+H)⁺.

Exemplo 40. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-etoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.23**).



Parte A. Preparação de 2-*terc*-butil-4-iodofenol.

Num balão de 250 ml de fundo redondo foi adicionado 2-*terc*-butilfenol (3,76 g, 25 mmol) em MeOH (50,0 ml) obtendo-se uma solução incolor. Foi adicionado hidróxido de sódio (1,200 g, 30,0 mmol) e a mistura foi agitada até o hidróxido se encontrar completamente dissolvido. A solução foi arrefecida a 0°C e tratada com iodeto de sódio (1,75 g, 11,6 mmol) seguido de adição gota a gota de solução de hipoclorito de sódio a 10% (7,2 ml, 11,6 mmol). A adição de iodeto de sódio seguido de hipoclorito de sódio foi repetida duas vezes e a mistura foi agitada a 0°C durante 30 min. A mistura foi tratada com solução de tiossulfato de sódio a 10% p/p, agitada durante 30 min e tratada com HCl concentrado gota a gota até pH 1 constante. A mistura foi extraída 3x com EtOAc. Os extratos

foram combinados, lavados com salmoura, secos (MgSO_4), filtrados e concentrados. O óleo em bruto foi sujeito a cromatografia flash num cartucho ISO de 80 g de sílica eluindo com hexano --> 4:1 hexano/EtOAc obtendo-se um óleo amarelo (5,2 g, 75%).

Parte B. Preparação de 2-bromo-6-*terc*-butil-4-iodofenol.

Num balão de 250 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **A** (4,8 g, 17,38 mmol) e 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (2,61 g, 9.13 mmol) em clorofórmio (87 ml) obtendo-se uma solução laranja. A mistura reacional foi agitada durante 2h resultando numa solução preta a qual foi lavada com água, salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada. O óleo preto foi sujeito a cromatografia flash num cartucho Isco de 120 g de sílica eluindo com hexano obtendo-se um sólido rosado (4,84 g, 78%).

Parte C. Preparação de 1-bromo-3-*terc*-butil-2-etoxi-5-iodobenzeno.

Num balão de 50 ml de fundo redondo foi adicionado o produto da Parte **B** (888 mg, 2,5 mmol), iodeto de etilo (409 mg, 2,63 mmol), e carbonato de potássio (415 mg, 3,00 mmol) em acetona (12 ml) obtendo-se uma suspensão verde. A mistura foi aquecida ao refluxo durante 16h, arrefecida e concentrada. O resíduo foi fracionado entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada duas vezes com salmoura, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até óleo vermelho. O óleo foi sujeito a cromatografia flash num cartucho ISCO de 40 g de sílica eluindo com hexano um óleo límpido (820 mg, 86%).

Parte D. Preparação de 1-(3-bromo-5-*terc*-butil-4-etoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

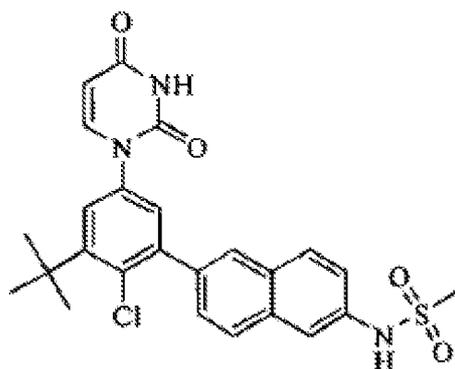
Num tubo de microondas de 20 ml sob corrente de azoto foi adicionado o produto da Parte **C** (0,4 g, 1,044 mmol), 1H-Pirimidino-2,4-diona (0,140 g, 1,253 mmol), e fosfato de potássio tribásico (0,465 g, 2,193 mmol) em DMSO (5 ml) obtendo-se uma suspensão incolor. Foi adicionado N-(2-cianofenil)picolinamida (0,047 g, 0,209 mmol) e a mistura foi purgada com azoto durante 10 min. Foi adicionado iodeto de

cobre(I) (0,020 g, 0,104 mmol) e a mistura foi purgada uma vez mais durante 10min, colocada sob azoto e aquecida a 60°C durante 18h. A mistura foi arrefecida e fracionada entre EtOAc e água ajustando o pH a 1 com HCl. A fase aquosa foi extraída 2x com EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas, lavou-se com água, NaHCO₃ saturado, e NaCl saturado. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), agitada com sílica funcionalizada com 3-mercaptopropilo durante 1h, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia num cartucho ISCO de 12 g de sílica eluindo com 2% MeOH em CH₂Cl₂ obtendo-se um pó branco (266 mg, 69%).

Parte E. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-etoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Num tubo de microondas de 5 ml foi adicionado o produto da Parte **D** (55,1 mg, 0,15 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (52,1 mg, 0,150 mmol), fosfato de potássio tribásico (63,7 mg, 0,300 mmol) e cloreto de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaládio (4,89 mg, 7,50 µmol) em THF (3 ml) água (1 ml). A mistura foi purgada durante 10 min com azoto, aquecida selada a 50°C durante 4h, arrefecida e diluída em EtOAc. A fase de EtOAc foi lavada com HCl 1M, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, seca (Na₂SO₄) e tratada em simultâneo com mercaptopropil-sílica gel, filtrada e concentrada. O resíduo foi sujeito a cromatografia flash num cartucho Isco de 12 g de sílica eluindo com 2% MeOH em CH₂Cl₂ obtendo-se um sólido, (16 mg, 21%) p.f. 196-202°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,00 (t, J=6,99 Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 3,09 (s, 3 H) 3,43 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 5,64 (dd, J=7,91, 1,29 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,94 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,74 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,41 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 506 (M-H)⁺.

Exemplo 41. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.14**).



Parte A. Preparação de 2-bromo-6-*terc*-butil-4-iodoanilina.

Num balão de 50 ml de fundo redondo foi adicionado 2-bromo-6-*terc*-butil-anilina [preparado pelo método de Onitsuka, et.al. *Organometallics*, 25(5), 2006, pp 1270-1278] (1,18 g, 5,17 mmol) e bicarbonato de sódio (0,782 g, 9,31 mmol) em água (5 ml). A mistura foi arrefecida em banho de gelo e foi adicionado iodo (1,444 g, 5,69 mmol) em várias porções. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 16h. A mistura foi tratada com tiosulfato de sódio aquoso, extraída com acetato de etilo, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 5% acetato de etilo em hexano obtendo-se um óleo (1,2 g, 65%).

Parte B. Preparação de 1-bromo-3-*terc*-butil-2-cloro-5-iodobenzeno.

A uma mistura de nitrito de *terc*-butilo (0,198 ml, 1,5 mmol) e cloreto de cobre(II) (161 mg, 1,2 mmol) em acetonitrilo (5 ml) foi adicionado o produto da Parte **A** (354 mg, 1,0 mmol) em solução de acetonitrilo (5 ml). A mistura foi aquecida a 60°C durante 30 min, arrefecida, fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 5% acetato de etilo em hexano obtendo-se o produto (300 mg, 81%).

Parte C. Preparação de 1-(3-bromo-5-*terc*-butil-4-clorofenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

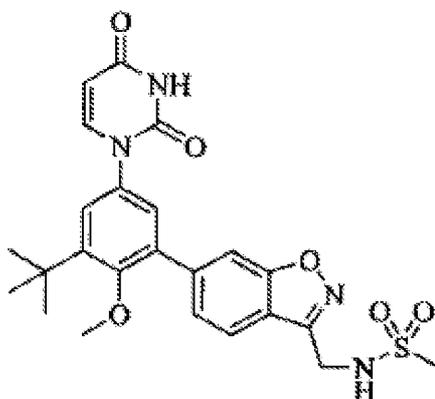
Num tubo de microondas de 20 ml foi adicionado o produto da Parte **B** (300 mg, 0,803 mmol), pirimidino-2,4(1H,3H)diona (99 mg, 0,884 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (35,9 mg, 0,161 mmol), iodeto de cobre(I) (15,30 mg, 0,080 mmol) e fosfato de potássio (358 mg, 1,687 mmol) em DMSO (5 ml). A mistura foi selada, purgada com azoto e aquecida a 60°C durante 4h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 10% a 40% de acetato de etilo em hexano obtendo-se um sólido (175 mg, 61%).

Parte D. Preparação de N-(6-(3-*terc*-butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)fenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Num tubo de microondas de 5 ml foi adicionado o produto da Parte **C** (35,8 mg, 0,10 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (38,2 mg, 0,110 mmol), cloreto de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaládio (3,26 mg, 5,00 µmol) e fosfato de potássio (42,5 mg, 0,200 mmol) em THF/Água (3 ml:1 ml). A mistura foi purgada com azoto durante 5 min e aquecida a 60°C durante 2h. A mistura foi fracionada com acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca com sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi tratado com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com acetato de etilo/hexano 1:1 obtendo-se um sólido que foi triturado com 1% metanol em CH₂Cl₂ obtendo-se um sólido branco (29 mg, 55%), Ponto de fusão: > 280°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,53 (s, 9 H) 3,08 (s, 3 H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,42 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,91 (d, J=8,82 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,46 (s, 1 H), MS (ESI-) m/z 496 (M-H)⁺.

Exemplo 42. Preparação de N-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-

metoxifenil)benzo[d]isoxazol-3-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.45**).



Parte A. Preparação de *N*-((6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)metil)-*N*-(4-metoxibenzil)-metanossulfonamida.

A uma solução em refluxo de 6-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazole (1,0 g, 4,72 mmol) em CCl_4 (25 ml) foi adicionado 1-bromopirrolidino-2,5-diona (0,923 g, 5,19 mmol) e peroxianidrido benzóico (0,114 g, 0,472 mmol). A mistura foi refluxada durante 6h, e posteriormente foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada através de Celite, e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando CH_2Cl_2 como eluente obtendo-se o dibrometo a forma de sólido (0,84 g, 43%). A uma solução do dibrometo (0,20 g, 0,687 mmol) e *N*-(4-metoxibenzil)metanossulfonamida (0,148 g, 0,687 mmol) em EtOH (3 ml) foi adicionado em aq. NaOH (0,722 ml, 0,722 mmol), e a mistura resultante foi agitada a 80°C durante 90min. A mistura foi fracionada entre HCl aq. 0,1N (10 ml) e EtOAc (2 x 10 ml), e as fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando EtOAc:hexano 2:3 como eluente para se obter o composto do título sob a forma de óleo (65 mg, 22%).

Parte B. Preparação de *N*-(4-metoxibenzil)-*N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)metil)metanossulfonamida.

Uma solução do produto da Parte **A** (56 mg, 0,132 mmol), bis(pinacolato)diboro (37 mg, 0,145 mmol), e acetato de potássio (39 mg, 0,395 mmol) em 1,4-dioxano (1,35 ml) foi desgaseificada borbulhando N₂ gasoso durante 15 min. Foi adicionado complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) e diclorometano (3 mg, 0,004 mmol), e a mistura resultante foi agitada a 80°C durante 16h, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando EtOAc:hexanos 1:2 como eluente para se obter o composto do título sob a forma de óleo incolor (49 mg, 79%).

Parte C. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*d*]isoxazol-3-il)metil)-*N*-(4-metoxibenzil)metanossulfonamida.

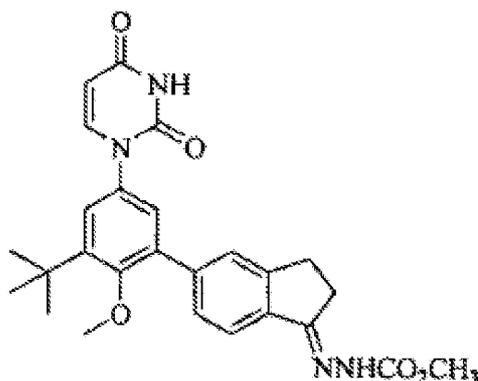
Uma mistura do produto do **Exemplo C** (31,8 mg, 0,079 mmol), o produto da Parte **B** (45 mg, 0,095 mmol) em EtOH (0,5 ml), tolueno (0,5 ml) Na₂CO₃ aq. 1M (0,095 ml, 0,095 mmol) foi desgaseificada borbulhando N₂ gasoso durante 10 min. Foi adicionado complexo de dicloreto 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenopaládio(II) e diclorometano (2 mg, 2,4 μmol), e a desgaseificação com N₂ continuou durante 5 min. A mistura reacional foi selada e aquecida a 100°C num reator a microondas durante 1h. A mistura foi concentrada *in vacuo*, e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando MeOH:CHCl₃ 1:9 como eluente. O composto do título foi obtido sob a forma de sólido castanho claro (41 mg, 83%).

Parte D. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*d*]isoxazol-3-il)metil)metanossulfonamida.

Uma solução do produto da Parte **C** (39 mg, 0,063 mmol) em TFA (0,5 ml) foi agitada a 40°C durante 6h. O TFA foi removido *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 4% de MeOH em CHCl₃ como eluente para se obter o composto do título (13 mg, 41%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H) 7,57 (dd, *J*=8,27, 1,65 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=2,57 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J*=2,94 Hz, 1 H) 5,82 (dd,

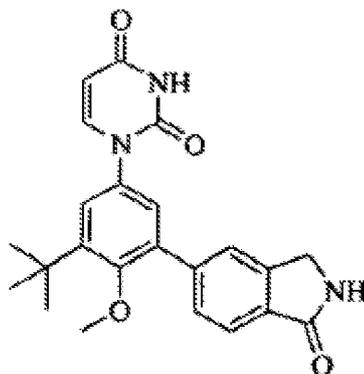
$J=7,72$, 2,2 Hz, 1 H) 5,25 - 5,33 (m, 1 H) 4,70 (d, $J=6,25$ Hz, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 1,45 (s, 9 H).

Exemplo 43. Preparação de 2-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilideno)hidrazinocarboxilato de metilo (composto **IB-L0-2.24**).



A uma solução do produto do **Exemplo 4, Parte B** (0,05 g, 0,124 mmol) em MeOH (1 ml) foi adicionado carbazato de metilo (17 mg, 0,185 mmol). A mistura foi agitada a 60°C durante 16h, e posteriormente concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 5% de MeOH em CH₂Cl₂ como eluente para se obter o composto do título (44 mg, 74%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 7,78 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,45 - 7,57 (m, 2 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 5,64 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,06 - 3,16 (m, 2 H) 2,78 - 2,88 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H).

Exemplo 44. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(1-oxoisoindolin-5-il)fenil)-pirimidino-2,4(1H,3H)diona (composto **IB-L0-2.30**).



Parte A. Preparação de 5-bromo-2-(2,4-dimetoxibenzil)-isoindolin-1-ona.

A uma solução de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (1,0 g, 3,25 mmol) e (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,65 g, 3,90 mmol) em THF (16 ml) foi adicionada trietilamina (0,91 ml, 6,5 mmol), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16h. O sólido resultante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando EtOAc:hexanos 1:4 como eluente para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (0,52 g, 44%).

Parte B. Preparação de 2-(2,4-dimetoxibenzil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona.

O produto da Parte **A** (100 mg, 0,276 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte B** para se obter o composto do título sob a forma de óleo (107 mg, 95%).

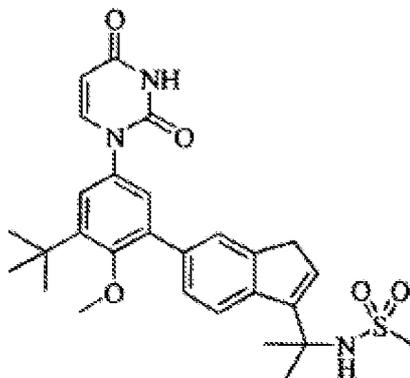
Parte C. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-(2-(2,4-dimetoxibenzil)-1-oxoisoindolin-5-il)-4-metoxifenil)-pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona.

O produto da Parte **C** (44 mg, 0,111 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte C** para se obter o composto do título (50 mg, 81%).

Parte D. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(1-oxoisoindolin-5-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona.

Uma solução do produto da Parte **C** (48 mg, 0,086 mmol) em CH₂Cl₂ (0,3 ml) e TFA (0,6 ml, 7.79 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 16h, e posteriormente concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 5% de MeOH em CHCl₃ como eluente para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (22 mg, 63%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (d, *J*=1,84 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 7,72 - 7,83 (m, 3 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 5,65 (dd, *J*=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Exemplo 45. Preparação de *N*-(2-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)propan-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.41**).



Parte A. Preparação de 6-bromo-1*H*-indeno-3-carbonitrilo.

A uma solução de 5-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ona (1 g, 4,74 mmol) em THF anidro (15 ml) a -10°C foi adicionada gota a gota diisopropilamida de lítio 2M em THF (0,242 ml, 0,483 mmol). A mistura resultante foi agitada a -10°C durante 15 min antes de ser adicionado gota a gota dietilcianofosfonato (0,791 ml, 5,21 mmol). Após a adição, deixou-se a mistura aquecer à temperatura ambiente, e foi agitada à temperatura ambiente durante 3h. A mistura foi arrefecida a -78°C e foi adicionado gota a gota dietileterato de trifluoreto de boro (1,196 ml, 9,52 mmol). Após a adição, a mistura foi agitada a -78°C durante 1h e posteriormente deixou-se aquecer à temperatura ambiente e foi agitada à temperatura ambiente durante 16h. A mistura foi concentrada *in vacuo*, e o resíduo foi fracionado entre EtOAc (50 ml) e H_2O (2 x 50 ml). A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo*, e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando EtOAc:hexanos 9:1 como eluente. O composto do título foi obtido sob a forma de sólido acastanhado (0,72 g, 69%).

Parte B. Preparação de *N*-(2-(6-bromo-1*H*-inden-3-il)propan-2-il)metanossulfonamida.

Cloreto de cério(III) anidro (0,224 g, 0,909 mmol) foi seco à chama sob vácuo e colocado sob N_2 seco. Foi adicionado THF anidro (1,5 ml), e a mistura resultante foi agitada sob N_2

a 45°C durante 48h. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, e foi adicionado o produto da Parte **A** (0,1 g, 0,454 mmol). A mistura resultante foi arrefecida a -78°C, e foi adicionada gota a gota uma solução 1,5M de complexo brometo de metil-lítio lítio (0,757 ml, 1,136 mmol) em Et₂O durante 15 min. Após a adição, deixou-se a mistura aquecer a -20°C e foi agitada durante 24h. Foi adicionado gota a gota NH₄OH aq. concentrado (0,3 ml), e deixou-se a mistura aquecer à temperatura ambiente, foi agitada durante 30 min, e foi posteriormente filtrada e lavada com THF (2 x 5 ml). O filtrado foi concentrado *in vacuo*, e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 5% de MeOH em CH₂Cl₂ como eluente obtendo-se um sólido (23 mg, 20%). A uma solução deste sólido (23 mg, 0,091 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (0,011 ml, 0,137 mmol). A mistura foi arrefecida a 0°C e foi adicionada gota a gota diisopropiletilamina (0,024 ml, 0,137 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 90 min, e foi posteriormente fracionada entre HCl aq. 0,1N (2 ml) e CH₂Cl₂ (3 x 2 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*, e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel para se obter o composto do título (17 mg, 56%).

Parte C. Preparação de *N*-(2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-inden-3-il)propan-2-il)metanossulfonamida.

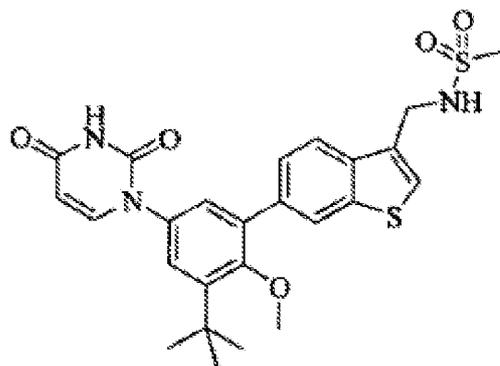
O produto da Parte **C** (50 mg, 0,151 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte B** para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (37 mg, 65%).

Parte D. Preparação de *N*-(2-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)propan-2-il)metanossulfonamida.

O produto da Parte **C** (35 mg, 0,093 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte C** para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (41 mg, 84%).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1 H) 7,94 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,50 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,48 (dd, *J*=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,27 (s, 2 H) 6,48

(s, 1 H) 5,63 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 3,43 (s, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 1,68 (s, 6 H) 1,41 (s, 9 H).

Exemplo 46. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*))-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.11**).



Parte A. Preparação de 6-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de etilo.

Uma solução de tioglicolato de etilo (0,65 g, 5,42 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzaldeído (1,0 g, 4,93 mmol) e trietilamina (1,25 ml, 12,3 mmol) em DMSO (5 ml) foi aquecida a 75°C durante 2h. A mistura foi fracionada entre H₂O (50 ml) e CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), e as fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄. O agente de secagem foi filtrado, e o solvente foi removido *in vacuo* para se obter o composto do título sob a forma de óleo (1,29 g, 92%).

Parte B. Preparação de ácido 6-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico.

A uma solução do produto da Parte **A** (1,21 g, 4,24 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada uma solução de LiOH (0,305 g, 12,73 mmol) em H₂O (4 ml) e a mistura resultante foi agitada a 40°C durante 2h. A mistura foi fracionada entre H₂O (50 ml) e CH₂Cl₂ (50 ml). A fase aquosa foi ajustada até pH = 2 usando HCl 1N, e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo* para se obter o composto do título sob a forma de óleo (1,04 g, 95%).

Parte C. Preparação de 6-bromobenzo[*b*]tiofeno.

O produto da Parte **B** (0,70 g, 2,73 mmol) e DBU (1,35 ml, 8,94 mmol) foram combinados em DMA (6 ml) num tubo selado e aqueceu-se a 200°C num reator de microondas durante 70 min. A solução escura resultante foi diluída com HCl 1M (20 ml) e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*, e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando CH₂Cl₂ como eluente para se obter o composto do título sob a forma de óleo (0,484 g 83%).

Parte D. Preparação de 6-bromo-3-(clorometil)benzo-[b]tiofeno.

A uma solução do produto da Parte **C** (0,484 g, 2,27 mmol) em benzeno (0,20 ml) foi adicionada solução aquosa de formaldeído a 37% (1 ml) e HCl concentrado (1 ml). A mistura resultante foi aquecida a 70°C durante 1h, enquanto era borbulhado HCl gasoso através da mistura. A mistura foi fracionada entre H₂O (20 ml) e CH₂Cl₂ (2 x 20 ml), e as fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando CH₂Cl₂ para se obter o composto do título sob a forma de sólido ceroso (0,49 g, 82%).

Parte E. Preparação de *N*-((6-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)metanossulfonamida.

A uma solução do produto da **Parte D** (275 mg, 1,05 mmol) e *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-metanossulfonamida (284 mg, 1,15 mmol) em DMA (6 ml) foi adicionado K₂CO₃ (160 mg, 1,15 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3h. A mistura foi fracionada entre H₂O (20 ml) e Et₂O (2 x 20 ml), e as fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 2% de EtOAc em CH₂Cl₂ como eluente para se obter o composto do título sob a forma de sólido ceroso (316 mg, 64%).

Parte F. Preparação de *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-*N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-3-il)metil)metanossulfonamida.

O produto da Parte **E** (300 mg, 0,64 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte B** para se obter o composto do título sob a forma de sólido ceroso (248 mg, 75%).

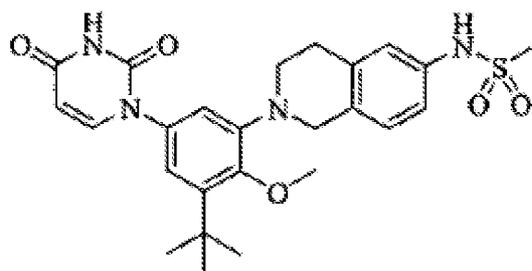
Parte G. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)metanossulfonamida.

O produto da Parte **F** (214 mg, 0,414 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte C** para se obter o composto do título sob a forma de sólido amarelo claro (238 mg, 87%).

Parte H. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)metanossulfonamida.

A uma solução do produto da Parte **G** (230 mg, 0,34 mmol) em CH₂Cl₂ (4 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,5 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A solução foi diluída com CH₂Cl₂ (10 ml) e extraída com NaHCO₃ aq. saturado (2 x 10 ml). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*, e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 3% de MeOH em CH₂Cl₂ para se obter o composto do título sob a forma de sólido quase branco (149 mg, 84%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1 H) 8,16 (d, *J*=1,10 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=8,46 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 5,65 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 4,44 (d, *J*=5,88 Hz, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H).

Exemplo 47. Preparação de *N*-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.19**).



Parte A. Preparação de 1-(3-amino-5-*tert*-butil-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona.

A uma solução do produto do **Exemplo 5, Parte F** (170 mg, 0,534 mmol) e trietilamina (223 μ L, 1,6 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado difenilfosforilazida (173 μ L, 0,80 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1h, e foi posteriormente agitada a 45°C durante 1h. Foi adicionada água (280 μ L), e a mistura resultante foi agitada a 50°C durante 1h, e posteriormente agitada à temperatura ambiente durante 16h. A solução foi diluída com H₂O (10 ml), e o sólido resultante foi filtrado. O sólido foi suspenso em HCl aq. 1M e filtrado obtendo-se o produto amina sob a forma de sal HCl. Este sal foi suspenso em NaHCO₃ aq. (20 ml) e extraído com EtOAc (2 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo* para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (55 mg, 36%).

Parte B. Preparação de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(6-nitro-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1*H*)-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

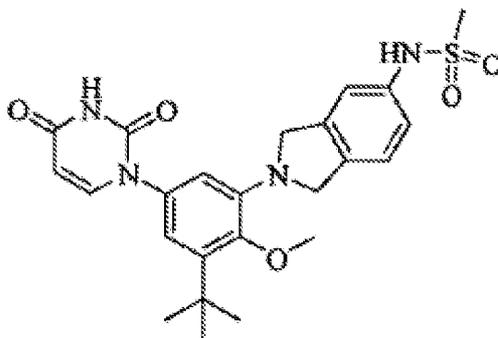
Uma solução do produto da Parte **A** (100 mg, 0,28 mmol) e metanossulfonato de 2-(2-(metilsulfoniloxi)etil)-4-nitrobenzilo (196 mg, 0,68 mmol) em DMA anidro (4 ml) foi agitada a 80°C durante 18h. A mistura arrefecida foi fracionada entre H₂O (20 ml) e EtOAc (2 x 20 ml), e as fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi suspenso em CH₂Cl₂ e filtrado para remoção da anilina de partida que não reagiu. O filtrado foi concentrado *in vacuo*, e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com

1% de MeOH em CH₂Cl₂ para se obter o composto do título sob a forma de sólido amarelo claro (39,3 mg, 31%).

Parte C. Preparação de *N*-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)metanossulfonamida.

A uma solução do produto da Parte **B** (35 mg, 0,078 mmol) em THF (0,5 ml), MeOH (0,5 ml) e H₂O (0,25 ml) foi adicionado Fe em pó (17,4 mg, 0,41 mmol) e NH₄Cl (6,2 mg, 0,12 mmol), e a mistura resultante foi agitada a 70°C durante 1h. A mistura quente foi filtrada através de Celite e enxaguada com THF e MeOH. O filtrado foi concentrado e seco *in vacuo* obtendo-se um sólido. A uma solução do sólido (32 mg, 0,076 mmol) e piridina (26 µL, 0,32 mmol) em CH₂Cl₂ (1.5 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (7,7 µL, 0,099 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1h sendo posteriormente concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 5% de MeOH em CH₂Cl₂ para se obter o composto do título sob a forma de sólido amarelo claro (7 mg, 19%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ7,71 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,05 - 7,12 (m, 3 H) 6,98 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 4,18 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,03 (t, J=4,23 Hz, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Exemplo 48. Preparação de *N*-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)isoindolin-5-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.79**).



Parte A. Preparação de (4-nitro-1,2-fenileno)bis(metileno)-dimetanossulfonato.

A uma solução de ácido 4-nitroftálico (500 mg, 2,37 mmol) em THF (24 ml) à temperatura ambiente foi adicionada gota a gota uma solução 1M de complexo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (9,95 ml, 9,95 mmol). Esta solução foi agitada a 65°C durante 1h, e posteriormente deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente. À mistura foi adicionado MeOH (1 ml), e a mistura foi agitada durante 30 min e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi fracionado entre HCl aq. 1M (20 ml) e EtOAc (2 x 20 ml), e as fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 3% de MeOH em CH_2Cl_2 obtendo-se um óleo (253 mg, 58%). A uma solução do óleo (250 mg, 2,37 mmol) e trietilamina (438 μL , 3,14 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (30 ml) a 0°C foi adicionado gota a gota cloreto de metanossulfonilo (234 μL , 3,0 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 18h, e foi fracionada entre HCl aq. 1M (20 ml) e CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com CH_2Cl_2 para se obter o composto do título (150 mg, 32%).

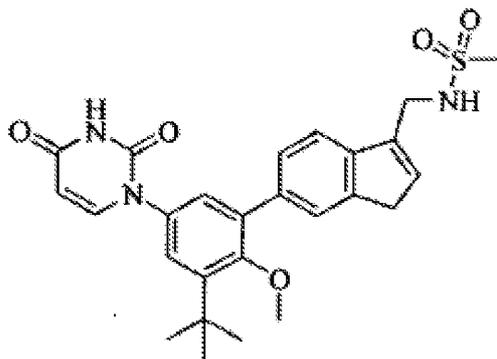
Parte B. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(5-nitroisindolin-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

A uma solução do produto da **Parte A** (110 mg, 0,324 mmol) e o produto do **Exemplo 47, Parte A** (113 mg, 0,389 mmol) em 1,4-dioxano anidro (4 ml) foi adicionado bicarbonato de sódio (60 mg, 0,71 mmol) e diisopropiletilamina (142 μL , 0,81 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 95°C durante 16h. A mistura foi fracionada entre HCl aq. 0,5M (10 ml) e CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), e as fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 1% de MeOH em CH_2Cl_2 para se obter o composto do título sob a forma de sólido amarelo claro (110 mg, 78%).

Parte C. Preparação de *N*-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)isoindolin-5-il)metanossulfonamida.

O produto da Parte **B** (100 mg, 0,25 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 47, Parte C** para se obter o composto do título sob a forma de sólido quase branco (53 mg, 45%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1 H) 9,70 (s, 1 H) 7,71 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J*=1,84 Hz, 1 H) 7,13 (dd, *J*=8,09, 1,84 Hz, 1 H) 6,98 (d, *J*=2,57 Hz, 1 H) 6,81 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 5,62 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Exemplo 49. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.13**).



Parte A. Preparação de 5-bromo-1-(trimetilsililoxi)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carbonitrilo.

A uma solução de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (10,0 g, 47,4 mmol) e *N*-metilmorfolina *N*-óxido (1,67 g, 14,21 mmol) em CH₂Cl₂ (50 ml) foi adicionado trimetilsililcianeto (7,05 g, 71,1 mmol), e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 72h, e posteriormente concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 5% EtOAc em hexanos como eluente para se obter o composto do título sob a forma de líquido incolor (12,65 g, 86%).

Parte B. Preparação de 1-(aminometil)-5-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol.

A uma solução do produto da Parte **A** (18,44 g, 59,4 mmol) em Et₂O anidro (250 ml) sob N₂ gasoso a 0°C foi adicionada gota a gota uma solução 1M de LiAlH₄ em Et₂O (62,4 ml, 62,4 mmol) durante 1h. Após a adição, deixou-se a mistura aquecer à t.a. e foi agitada à temperatura ambiente durante 2h. A mistura foi arrefecida em banho de gelo enquanto era adicionada gota a gota H₂O (4,3 ml), seguido da adição de NH₄OH aq. a 15% (4,3 ml), e posteriormente H₂O (13 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min, e posteriormente filtrada através de Celite e enxaguada com EtOAc. O filtrado foi concentrado *in vacuo*, e o resíduo foi suspenso em Et₂O (40 ml) obtendo-se um precipitado que foi filtrado e seco para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (10,0 g, 70%).

Parte C. Preparação de sal cloridrato de (6-bromo-1H-inden-3-il)metanamina.

A uma solução do produto da Parte **B** (10,0 g, 41,3 mmol) em MeOH (100 ml) foi adicionado HCl aq. 6N (125 ml) e a mistura foi agitada a 70°C durante 3h e posteriormente deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente. O MeOH foi removido *in vacuo* obtendo-se um precipitado o qual foi recolhido através de filtração, lavado com H₂O, e seco *in vacuo* para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido incolor (9,89 g, 92%).

Parte D. Preparação de N-((6-bromo-1H-inden-3-il)metil)metanossulfonamida.

A uma suspensão do produto da Parte **C** (6,46 g, 24,8 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (260 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (3,86 ml, 49,6 mmol) e diisopropiletilamina (13,0 ml, 74,4 mmol), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 10h. A solução foi lavada com HCl aq. 1N (2 x 300 ml), e a fase orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi suspenso em Et₂O (100 ml) obtendo-se um precipitado que foi recolhido através

de filtração e seco para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (6,25 g, 83%).

Parte E. Preparação de *N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-inden-3-il)metil)metanossulfonamida.

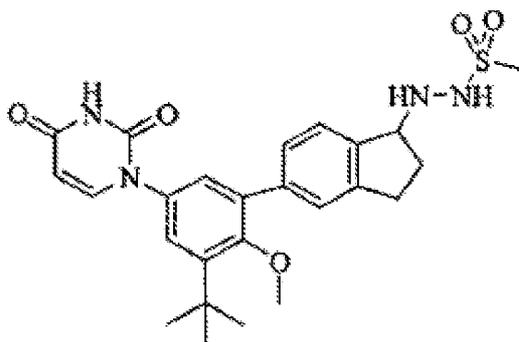
Uma solução do produto da Parte **D** (2,0 g, 6,62 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,85 g, 7,28 mmol), acetato de potássio (1,95 g, 19,86 mmol) e complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) e diclorometano (0,27 g, 0,331 mmol) em 1,4-dioxano anidro (80 ml) sob N₂ foi agitada a 95°C durante 8h. A mistura arrefecida foi filtrada através de Celite, lavada com EtOAc (2 x 20 ml) e posteriormente concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando EtOAc:hexanos 1:2 como eluente para se obter o composto do título sob a forma de óleo incolor (2,02 g, 87%).

Parte F. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanossulfonamida.

Uma mistura do produto da Parte **E** (3,14 g, 8,99 mmol), o produto do **Exemplo C** (3,78 g, 9,44 mmol), trifosfato de potássio (3,82, 17,98 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fosfa-6-feniladamantano (Cytec [97739-46-3]) (105 mg, 0,36 mmol), e tris(dibenzilidinoacetona)dipaládio(0) (165 mg, 0,18 mmol) foi colocada sob N₂ gasoso. À mistura foi adicionado, via cânula, uma mistura de THF (45 ml) e H₂O (15 ml) que tinha sido desgaseificada através de borbulhamento de Ar gasoso durante 10 min. A mistura resultante foi novamente desgaseificada borbulhando com Ar durante mais 15 min. A mistura foi agitada a 50°C durante 1,5h enquanto Ar foi continuamente borbulhado através da solução. Foi adicionado tris(dibenzilidinoacetona)-dipaládio(0) (55 mg, 0,6 mmol) em THF (2 ml) adicional, e a mistura foi agitada a 50°C durante 1h. Deixou-se a mistura arrefecer até à t.a., e foi fracionada entre CH₂Cl₂ (300 ml) e HCl aq. 1N (150 ml). À fase orgânica laranja foi adicionado sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo (10 g, Aldrich) e MgSO₄, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16h, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando EtOAc:hexanos

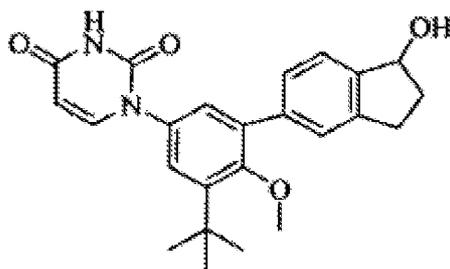
3:1 como eluente para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (2.7 g, 61%). ^1N RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 7,78 (d, $J=7,4\text{Hz}$, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 5,64 (dd, $J=2,2, 7,7\text{Hz}$, 1H), 4,18 (d, $J=5,1\text{ Hz}$, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Exemplo 50. Preparação de *N'*-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metanossulfono-hidrazida (composto **IB-L0-2.31**).



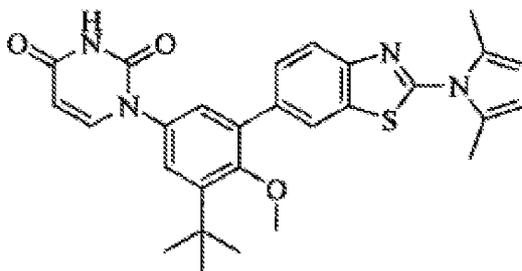
A uma solução do produto do **Exemplo 4, Parte C** (100 mg, 0,201 mmol) em THF (2 ml) e MeOH (2 ml) foram adicionadas 2 gotas de HCl a 10% em MeOH, seguido de cianoboro-hidreto de sódio (19 mg, 0,302 mmol). A mistura foi ajustada até pH 4 com a adição de HCl a 10% em MeOH, e foi posteriormente agitada à temperatura ambiente durante 1h. A mistura resultante foi fracionada entre bicarbonato de sódio aq. saturado (5 ml) e CH_2Cl_2 (20 ml), e a fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 3% de MeOH em CH_2Cl_2 como eluente para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido incolor (58 mg, 58%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 8,18 (d, $J=3,7\text{Hz}$, 1H), 7,77 (d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,51 (d, $J=8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H), 7,21 (d, $J=2,9\text{Hz}$, 1H), 5,63 (d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Exemplo 51. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-(1-hidroxi-2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il)-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona (composto **IB-L0-2.36**).



A uma solução do produto do **Exemplo 4, Parte B** (150 mg, 0,371 mmol) em MeOH (3 ml) e CH₂Cl₂ (3 ml) foi adicionado borohidreto de sódio (28 mg, 0,742 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1h. A mistura foi fracionada entre HCl aq. 1N (10 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml), e a fase orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 5% de MeOH em CH₂Cl₂ como eluente para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido incolor (90 mg, 60%). ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ 11,39(s, 1H), 7,44(d, J= 4,0Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,21 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 5,29 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,38(m, 1H), 1,83 (m, 1 H), 1,40 (s, 9H).

Exemplo 52. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1H-il)benzo[d]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona (composto **IB-L0-2.47**).



Parte A. Preparação de 6-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)benzo[d]tiazole.

A solução 6-bromobenzo[d]tiazol-2-amina (5,75 g, 25,1 mmol), hexano-2,5-diona (2,95 ml, 25,1 mmol), e PPTS (0,95 g, 3,76 mmol) em benzeno (100 ml) foi refluxada durante

16h enquanto era removida água com um aparelho de Dean-Stark. A mistura arrefecida foi vertida em EtOAc (100 ml) e extraída com NaHCO₃ aq. saturado (2 x 100 ml) e salmoura. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando EtOAc:hexanos 9:1 como eluente para se obter o composto do título sob a forma de óleo laranja (6.46 g, 84%).

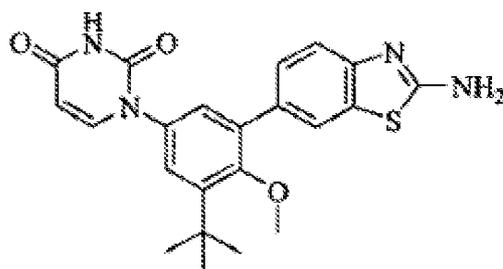
Parte B. Preparação de 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazole.

Uma mistura do produto da Parte **A** (3,24 g, 10,54 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,01 g, 15,81 mmol), dicloreto de bis(di-*terc*-butil(hidroxi)fosfino)paládio(II) (0,264 g, 0,527 mmol), e acetato de potássio (3,10 g, 31,6 mmol) em tolueno anidro (25 ml) foi desgaseificada com borbulhamento de N₂ gasoso durante 15 min, e posteriormente foi aquecida em refluxo sob N₂ durante 72h. A mistura arrefecida foi filtrada através de Celite e lavada com EtOAc, e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando EtOAc:hexanos 9:1 como eluente para se obter o composto do título (2,77 g, 74%).

Parte C. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

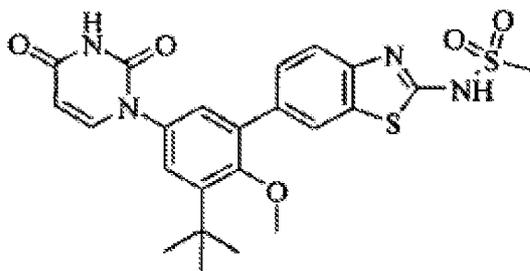
O produto da Parte **B** (405 mg, 1,14 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte C** para se obter o composto do título (430 mg, 68%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,43 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=8,46 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=7,72 Hz, 1H) 7,76 (dd, *J*=8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,35 (q, *J*=2,57 Hz, 2 H) 5,97 (s, 2 H) 5,66 (dd, *J*=7,72, 2,21 Hz, 1H) 3,30 (s, 3 H) 2,30 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H).

Exemplo 53. Preparação de 1-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona (composto **IB-L0-2.27**).



A uma solução do produto do **Exemplo 52** (4,0 g, 8,0 mmol) em ácido trifluoroacético (50 ml) foram adicionadas algumas gotas de H₂O, e a mistura resultante foi agitada a 80°C durante 2,5h, e posteriormente foi concentrada *in vacuo*. Uma solução do resíduo em MeOH foi neutralizada usando NH₄OH conc., concentrada *in vacuo*, e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando CH₂Cl₂:MeOH 9:1 como eluente para se obter o composto do título (3.3 g, 98%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,77 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 5,60 - 5,69 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H).

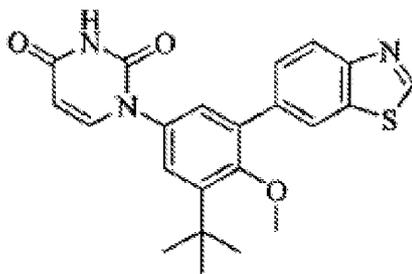
Exemplo 54. Preparação de *N*-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*d*]tiazol-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.28**).



A uma solução do produto do **Exemplo 53** (0,35 g, 0,83 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (50 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (194 µL, 2,49 mmol) e piridina (1,34 ml, 16,6 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16h e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de HPLC de fase inversa em C-18 usando um gradiente de acetonitrilo:H₂O (TFA a 0,1%) para se obter o composto do título (19 mg, 4%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,09 (s, 1 H) 11,41 (d, J=1,84 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 7,42 (d, J=8,09 Hz,

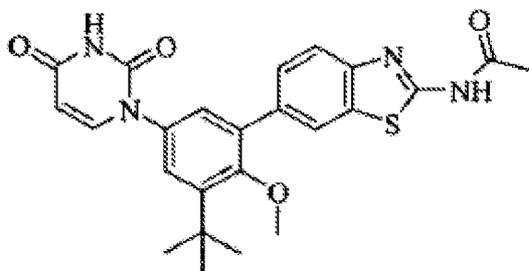
1 H) 7,25 - 7,32 (m, 2 H) 5,64 (dd, $J=8,09, 2,21$ Hz, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H).

Exemplo 55. Preparação de 1-(3-(benzo[d]tiazol-6-il)-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona (composto **IB-L0-2.33**).



A uma solução do produto do **Exemplo 53** (30 mg, 0,071 mmol) em 1,4-dioxano anidro (3 ml) sob N_2 foi adicionado nitrito de isoamilo (19 μ L, 0,142 mmol). A mistura resultante foi agitada ao refluxo durante 1h, e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de HPLC de fase inversa em C-18 usando um gradiente de acetonitrilo:H₂O (0,1% TFA) para se obter o composto do título (14 mg, 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (d, $J=1,84$ Hz, 1 H) 9,44 (s, 1 H) 8,34 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H) 8,19 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,73 (dd, $J=8,46, 1,84$ Hz, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 2 H) 5,65 (dd, $J=7,91, 2,39$ Hz, 1 H) 3,24 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H).

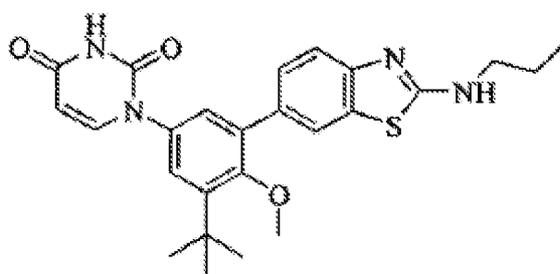
Exemplo 56. Preparação de *N*-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (composto **IB-L0-2.49**).



Uma mistura do produto do **Exemplo 53** (30 mg, 0,071 mmol) e anidrido acético (3 ml) foi agitada a 100°C durante 2h, e posteriormente deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente.

O sólido resultante foi recolhido através de filtração, lavado com H₂O, e seco para se obter o composto do título sob a forma de sólido quase branco (29 mg, 88%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1 H) 11,41 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,31 (q, J=2,70 Hz, 2 H) 5,64 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 3,24 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Exemplo 57. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(2-(propilamino)benzo[d]tiazol-6-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona (composto **IB-L0-2.46**).



Parte A. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-(2-clorobenzo[d]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona.

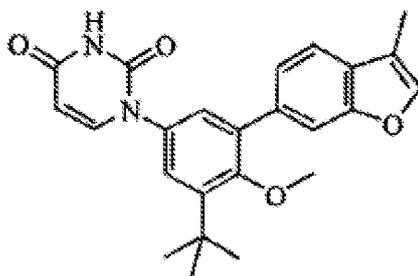
A uma mistura do produto do **Exemplo 53** (50 mg, 0,118 mmol) e cloreto de cobre(II) (24 mg, 0,178 mmol) em acetonitrilo (3 ml) a 0°C foi adicionado nitrito de *terc*-butilo (21 µL, 0,178 mmol). A mistura foi agitada a 0°C durante 1h, e posteriormente aquecida a 65°C e agitada durante 2h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 5% de MeOH em CH₂Cl₂ para se obter o composto do título sob a forma de sólido quase branco (43 mg, 82%).

Parte B. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(2-(propilamino)benzo[d]tiazol-6-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

Uma mistura do produto da Parte **A** (50 mg, 0,11 mmol), 1-aminopropano (9 µL, 0,11 mmol), e K₂CO₃ (15,6 mg, 0,11 mmol) em DMF anidro (5 ml) foi agitada a 100°C durante 24h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 2% de MeOH em EtOAc como eluente para se obter o composto do título sob a forma de sólido quase

branco (21 mg, 40 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (d, $J=1,84$ Hz, 1 H) 8,12 (t, $J=5,52$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,44 (t, $J=9,01$ Hz, 1 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 7,25 (s, 2 H) 5,63 (dd, $J=7,91, 2,02$ Hz, 1 H) 3,33 - 3,38 (m, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 1,56 - 1,69 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 0,94 (t, $J=7,35$ Hz, 3 H).

Exemplo 58. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(3-metilbenzofuran-6-il)fenil)-pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona (composto **IB-L0-2.42**).



Parte A. Preparação de 2-(2-acetil-5-bromofenoxi)acetato de metilo.

Uma solução de 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona (1,35 g, 6,28 mmol) em anidro DMF (16 ml) foi tratada em várias porções com hidreto de sódio (377 mg de 60% em óleo, 226 mg, 9,42 mmol) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura foi posteriormente tratada com bromoacetato de metilo (871 μL , 1,45 g, 9,48 mmol) gota a gota (solução ficou quente após a adição estar completa) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 18h. A mistura foi diluída com acetato de etilo e extraída com água (4x) e solução saturada de cloreto de sódio. A secagem (Na_2SO_4) e concentração *in vacuo* proporcionou um sólido quase incolor, o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 20-100% de acetato de etilo em hexanos. Estes procedimentos proporcionaram o composto do título sob a forma de sólido incolor (1,47 g, 82%).

Parte B. Preparação de ácido 2-(2-acetil-5-bromofenoxi)acético.

Uma solução do produto da Parte **A** (1,47 g, 5,12 mmol) em tetra-hidrofurano (26 ml) foi tratada com solução 1,0N de

hidróxido de sódio (6,7 ml, 6,7 mmol) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3h, altura em que a reação estava completa. A mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetra-hidrofurano e foi posteriormente diluída com água e arrefecida a 0°C. A mistura foi acidificada até pH 3 através da adição de solução 1N de ácido clorídrico, e posteriormente o produto foi extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio e seca (Na₂SO₄). A concentração *in vacuo* proporcionou o composto do título sob a forma de sólido incolor (1,36 g, 97%).

Parte C. Preparação de 6-bromo-3-metilbenzofurano.

Uma solução do produto da Parte **B** (500 mg, 1,83 mmol) em anidrido acético (9,2 ml) foi tratada com acetato de sódio (300 mg, 3,66 mmol) seguido de aquecimento ao refluxo durante 18h. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com tolueno e concentrada *in vacuo* to remover azeotropicamente o anidrido acético. Este processo foi repetido 3x. A mistura foi posteriormente diluída com acetato de etilo e agitada com solução saturada de bicarbonato de sódio durante 1h. As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio. A secagem (Na₂SO₄) e concentração *in vacuo* proporcionaram um óleo âmbar, o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 8-50 % de acetato de etilo em hexanos. Estes procedimentos proporcionaram o composto do título sob a forma de líquido incolor (316 mg, 82%).

Parte D. Preparação de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilbenzofuran-6-il)-1,3,2-dioxaborolano.

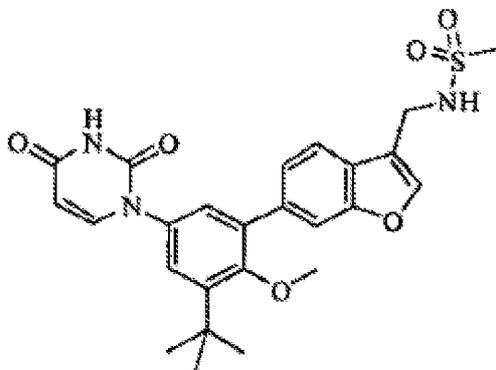
Num tubo de microondas, uma mistura do produto da Parte **C** (303 mg, 1,44 mmol), bis(pinacolato)diboro (401 mg, 1,58 mmol) e acetato de potássio (423 mg, 4,31 mmol) em dioxano anidro (5 ml) foi desgaseificada através de borbulhamento com azoto durante 15min. A mistura foi tratada com complexo de cloreto de 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferrocenopaládio (II) e diclorometano (24 mg, 0,029 mmol) seguido de desgaseificação durante mais 5 min. O tubo de microondas foi selado e a mistura foi aquecida a 90°C durante 18h. A mistura foi arrefecida e diluída com acetato de etilo e extraída com água e solução

saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e agitada com (3-mercaptopropil)sílica gel durante 1h. A mistura foi filtrada e concentrada *in vacuo* para proporcionar um semissólido castanho, o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 8-40% de acetato de etilo em hexanos. Estes procedimentos proporcionaram o composto do título sob a forma de óleo incolor, o qual solidificou lentamente durante o repouso (307 mg, 83%).

Parte E. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(3-metilbenzofuran-6-il)fenil)-pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona.

Num tubo de microondas, uma solução do produto da Parte **D** (307 mg, 1,19 mmol), o produto do **Exemplo C** (414 mg, 1,03 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fosfa-6-feniladamantano (Cytec [97739-46-3]) (15 mg, 0,052 mmol), e fosfato de potássio tribásico (439 mg, 2,07 mmol) em tetra-hidrofurano-água 3:1 (8 ml) foi desgaseificada através de borbulhamento com azoto durante 20 min. A mistura foi tratada com tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (12 mg, 0,012 mmol) seguido de desgaseificação durante mais 10 min. Durante este período, a solução passou de uma cor inicial castanho avermelhado intensa para uma cor castanho esverdeado. O tubo de microondas foi selado e a solução foi aquecida a 50°C durante 56h. A solução foi arrefecida e diluída com acetato de etilo e acidificada com solução 1M de ácido cítrico. A fase orgânica foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4), e posteriormente agitada com (3-mercaptopropil)sílica gel durante 1h. Após filtração e concentração *in vacuo*, o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 4-20% de acetona em diclorometano, seguido de uma segunda cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 20-100% de acetato de etilo em hexanos. Estes procedimentos proporcionaram o composto do título sob a forma de sólido incolor (355 mg). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,40 (d, $J=1,84$ Hz, 1 H) 7,74 - 7,92 (m, 2 H) 7,58 - 7,76 (m, 2 H) 7,46 (dd, $J=8,09, 1,47$ Hz, 1 H) 7,30 (q, $J=2,82$ Hz, 2 H) 5,64 (dd, $J=8,09, 2,21$ Hz, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Exemplo 59. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzofuran-3-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.18**).



Parte A. Preparação de 6-bromo-3-(bromometil)benzofurano.

Uma solução do produto do **Exemplo 58, Parte C** (1,0 g, 4,74 mmol) e peróxido dibenzoílico (287 mg, 1,19 mmol) em clorobenzeno (24 ml) em refluxo foi tratada em quatro porções com *N*-bromossuccinimida (843 mg, 4,74 mmol) em 30 min. A mistura foi posteriormente agitada ao refluxo durante 2h. A mistura foi arrefecida, filtrada e concentrada e purificada através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 7-30% de clorofórmio em hexanos. Os procedimentos proporcionaram o composto do título sob a forma de um óleo amarelo claro (438 mg, 32%).

Parte B. Preparação de *N*-((6-bromobenzofuran-3-il)metil)-*N*-(4-metoxibenzil)metanossulfonamida.

Uma solução do produto da Parte **A** (515 mg, 1,78 mmol), *N*-(4-metoxibenzil)metanossulfonamida (421 mg, 1,95 mmol), e carbonato de potássio (260 mg, 1,95 mmol) em DMF anidro (8.9 ml) foi agitada a 70°C durante 3h. A mistura foi arrefecida e diluída com acetato de etilo e extraída com água (4x). A fase orgânica foi posteriormente extraída com solução saturada de cloreto de sódio e seca (Na₂SO₄). Concentração *in vacuo* proporcionou um sólido bege. Este material foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 20-100% de acetato de etilo em hexanos. Estes procedimentos

proporcionaram o composto do título sob a forma de sólido incolor (224 mg, 35%).

Parte C. Preparação de *N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metil)metanossulfonamida.

O produto da Parte **B** (186 mg, 0,44 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 58, Parte D** para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido incolor (177 mg, 86%).

Parte D. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzofuran-3-il)metil)-*N*-(4-metoxibenzil)metanossulfonamida.

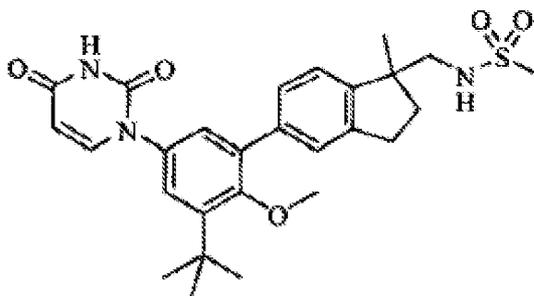
Num tubo de microondas, uma suspensão do produto da Parte **C** (169 mg, 0,36 mmol), o produto do **Exemplo C** (143 mg, 0,36 mmol), e solução 1,0M de carbonato de sódio (0,5 ml, 0,50 mmol) em etanol-tolueno 1:1 (3 ml) foi desgaseificada através de borbulhamento com azoto durante 20 min. A solução foi tratada com complexo de cloreto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) e diclorometano (7 mg, 9 µmol) seguido de desgaseificação durante mais 5min. O tubo de microondas foi selado e a mistura foi aquecida a 100°C no forno microondas durante 1h. A mistura foi diluída com acetato de etilo e água, e acidificada com solução 1M de ácido cítrico. A fase orgânica foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄), e deixada em repouso até ao dia seguinte em (3-mercaptopropil)sílica gel. A filtração e concentração *in vacuo* proporcionaram uma espuma quase branca a qual foi purificada através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 5-30% de acetato de etilo em diclorometano. Os procedimentos proporcionaram o composto do título sob a forma de sólido incolor (96 mg, 43%).

Parte E. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzofuran-3-il)-metil)metanossulfonamida.

Uma solução do produto da Parte **D** (88 mg, 0,14 mmol) em diclorometano (1,4 ml) foi tratada com ácido trifluoroacético

(1,4 ml) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 18h, e posteriormente agitação a 40°C durante 2h. A mistura foi concentrada *in vacuo* para proporcionar uma espuma castanho-púrpura escura, a qual foi sujeita a cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 5-50% de acetato de etilo em diclorometano para proporcionar um material impuro, o qual foi purificado através de cromatografia de fase inversa numa coluna C-18, eluindo com 1% de água-TFA/acetonitrilo. Os procedimentos proporcionaram o composto do título sob a forma de sólido (3,9 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,31 - 11,48 (m, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,68 - 7,94 (m, 2 H) 7,40 - 7,65 (m, 2 H) 7,10 - 7,38 (m, 2 H) 5,65 (dd, $J=7,91, 2,02$ Hz, 1 H) 4,33 (d, $J=5,88$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Exemplo 60. Preparação de *N*-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.25**).



Parte A. Preparação de 5-bromo-1-(1,3-ditiano-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ol.

Uma solução de 1,3-ditiano (11,96 g, 99 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (100 ml) a -30°C foi tratada gota a gota em 10 min com *n*-butil-lítio (2,5M em hexanos, 38,4 ml, 96 mmol) seguido de agitação a -15°C durante 2h. A solução foi posteriormente tratada com uma solução de 5-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ona (15 g, 71,1 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (250 ml) em 1h, mantendo a temperatura entre -9°C e 2°C. Deixou-se a mistura em repouso no frigorífico a 2-8°C durante 18h. A solução foi concentrada *in vacuo* para proporcionar um óleo castanho avermelhado, o qual foi tratado

com solução 1N de ácido clorídrico e extraído com éter. A fase etérea foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* para proporcionar um óleo âmbar (23,55 g).

Parte B. Preparação de 2-(5-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ilideno)-1,3-ditiano.

Uma solução do produto da Parte **A** (23,55 g, 71,1 mmol) em benzeno (350 ml) foi tratada com ácido p-toluenossulfônico mono-hidratado (3,0 g) seguido de agitação ao refluxo durante 1h enquanto a água era removida através de um aparelho de Dean-Stark. A mistura foi extraída com bicarbonato de sódio saturado solução e posteriormente com solução saturada de cloreto de sódio. A secagem (Na_2SO_4) e concentração *in vacuo* proporcionou o produto sob a forma de óleo âmbar (22,27 g).

Parte C. Preparação de ácido 5-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-carboxílico.

Uma solução do produto da Parte **B** (22,27 g, 71,1 mmol) em ácido acético glacial (375 ml) foi tratada com solução concentrada de ácido clorídrico (125 ml) seguido de agitação em refluxo durante 3h. A mistura foi arrefecida e concentrada *in vacuo* retirando por azeótropo o ácido acético e água com tolueno (3x). O óleo castanho obtido foi filtrado através de uma camada de sílica gel com malha 70-230 em funil de 2L em vidro sinterizado (volume de sílica gel ca. 1800 ml) eluindo com diclorometano para remover impurezas não polares (1,3-propanoditiol, *inter alia*) e posteriormente com acetato de etilo para eluir o composto do título, o qual foi obtido sob a forma de sólido castanho (9,85 g, 58%).

Parte D. Preparação de 5-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-carboxilato de metilo.

Uma suspensão do produto da Parte **C** (9,85 g, 40,9 mmol) em metanol (400 ml) foi tratada com ácido clorídrico 4N em 1,4-dioxano (125 ml) e a mistura foi agitada em refluxo durante 8h. A mistura foi concentrada *in vacuo* para proporcionar um óleo castanho, o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 0-30% de éter metil-t-

butílico em clorofórmio. Estes procedimentos proporcionaram o composto do título sob a forma de óleo âmbar (7,99 g, 77%).

Parte E. Preparação de 5-bromo-1-metil-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-carboxilato de metilo.

Uma solução do produto da Parte **D** (2,03 g, 7,96 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (40 ml) a -78°C sob N_2 foi tratada gota a gota com lítio bis(trimetilsilil)amida (1,0M em tetra-hidrofurano, 9,55 ml, 9,55 mmol) em 10min. A solução foi agitada a -78°C durante 45 min e posteriormente foi tratada com iodeto de metilo (1,5 ml, seco previamente através de passagem através de uma camada de alumina básica). Deixou-se posteriormente a mistura aquecer gradualmente até à t.a. e foi agitada durante 18h. A mistura foi extinta através da adição de solução saturada de cloreto de amónio (2 ml). A mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetra-hidrofurano e o resíduo foi diluído com acetato de etilo. A mistura foi extraída com solução saturada de cloreto de amónio e com solução saturada de cloreto de sódio. A secagem (Na_2SO_4) e concentração *in vacuo* proporcionaram o composto do título sob a forma de óleo âmbar (2.06 g, 96%).

Parte F. Preparação de ácido 5-bromo-1-metil-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-carboxílico.

Uma solução do produto da Parte **E** (2,06 g, 7,65 mmol) e trimetilsilanoato de potássio (5,5 g de 90%, 4,91 g, 38,3 mmol) em tetra-hidrofurano (40 ml) foi agitada em refluxo durante 3h. A mistura foi arrefecida e concentrada *in vacuo* para remover o tetra-hidrofurano. O resíduo castanho avermelhado foi dissolvido em água (ca. 175 ml) e extraído com metil-t-butiléter. A fase aquosa foi arrefecida até 0°C e acidificada até pH 3 através da adição de solução concentrada de ácido clorídrico. A mistura foi extraída com acetato de etilo (2x) e posteriormente com solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi seca (Na_2SO_4) e tratada com Darco G-60, seguido de filtração através de Celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido amarelo claro (1.93 g, 99%).

Parte G. Preparação de 5-bromo-1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-carboxamida.

Uma solução do produto da Parte **F** (1,56 g, 6,12 mmol) e DMF (473 μ L, 447 mg, 6,12 mmol) em hexanos (100 ml) foi tratada com cloreto de oxalilo (1,61 ml, 2,32 g, 18,4 mmol) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1h. A mistura foi tratada com Celite e posteriormente filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e dissolvido em acetona (75 ml) e arrefecido a 0°C. A solução foi tratada com solução aquosa de amónia a 28% (75 ml) seguido de agitação a 0°C durante 30 min e posteriormente aquecimento até à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada *in vacuo* e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio e seca (Na₂SO₄). A concentração *in vacuo* proporcionou o composto do título sob a forma de óleo (1,55 g, 100%).

Parte H. Preparação de cloridrato de (5-bromo-1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metanamina.

Num balão equipado com uma coluna de vigreux e uma cabeça de destilação de comprimento curto, uma solução do produto da Parte **G** (1,21 g, 4.76 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (8 ml) foi aquecida em refluxo suave e tratada gota a gota com complexo borano-dimetilsulfureto (904 μ L, 723 mg, 9,52 mmol). A mistura resultante foi agitada em refluxo durante 2h. A solução foi arrefecida à t.a. e foi cuidadosamente tratada com metanol até cessar o borbulhamento, seguido de tratamento cuidadoso com solução 4N de ácido clorídrico em 1,4-dioxano (4 ml). A mistura foi posteriormente concentrada *in vacuo*. O sólido incolor obtido foi triturado com éter e recolhido através de filtração. Após secagem em estufa de vácuo a 50°C durante 2h, o composto do título foi obtido sob a forma de sólido incolor (893 mg, 68%).

Parte I. Preparação de (5-bromo-1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metilcarbamato de *terc*-butilo.

Uma suspensão do produto da Parte **H** (893 mg, 3,23 mmol) em tetra-hidrofurano (16 ml) foi tratada com dicarbonato de di-*terc*-butilo (846 mg, 3,87 mmol) e solução saturada de

bicarbonato de sódio (7,2 ml, ca. 6,46 mmol) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 18h. A mistura foi diluída com acetato de etilo e extraída com água e solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash, eluindo com 5-40% de acetato de etilo em hexanos. Estes procedimentos proporcionaram o composto do título sob a forma de sólido incolor (1,03 g, 94%).

Parte J. Preparação de (1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)metilcarbamato de *terc*-butilo.

O produto da Parte **I** (1,03 g, 3,03 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 58, Parte D** para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido incolor (977 mg, 83%).

Parte K. Preparação de (5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)metilcarbamato de *terc*-butilo.

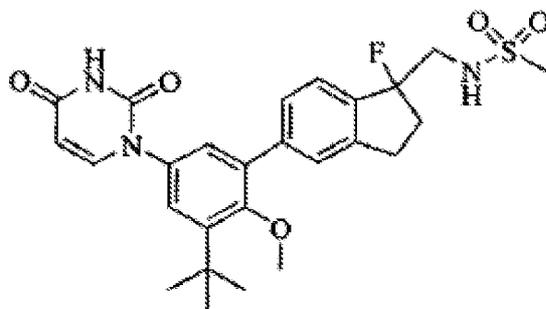
O produto da Parte **J** (965 mg, 2,49 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 59, Parte D** para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido incolor (618 mg, 47%).

Parte L. Preparação de *N*-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)metil)metanossulfonamida.

O produto da Parte **K** (446 mg, 0,84 mmol) foi dissolvido em solução 4N de ácido clorídrico em dioxano (12 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 18h. A suspensão do sólido incolor obtido foi posteriormente concentrada *in vacuo*. Este material foi suspenso em diclorometano (5 ml) e arrefecido a 0°C, seguido de tratamento sequencial com trietilamina (280 µL, 203 mg, 2,01 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (81 µL, 120 mg, 1,05 mmol). A mistura foi agitada a 0°C durante 1h e posteriormente aquecida a temperatura ambiente e diluída com diclorometano. A mistura foi extraída com solução 1M de ácido cítrico e posteriormente seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo*.

O resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofurano-água 3:1 (8 ml) e tratada com carbonato de potássio (231 mg, 1,68 mmol) seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo diluído com água e posteriormente acidificado até ca. pH 2 através da adição de ácido cítrico 1M. O produto foi extraído com acetato de etilo e a fase orgânica foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio. A secagem (Na_2SO_4) e concentração *in vacuo* proporcionaram um sólido incolor, o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 30-100% de acetato de etilo em hexanos. Os procedimentos proporcionaram o composto do título sob a forma de sólido incolor (184 mg, 43%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,39 (s, 1 H) 7,77 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,14 - 7,48 (m, 5 H) 7,06 (t, $J=6,62$ Hz, 1 H) 5,63 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 3,18 - 3,33 (m, 3 H) 2,96 - 3,15 (m, 2 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H) 2,70 - 2,87 (m, 3 H) 2,10 - 2,34 (m, 1 H) 1,63 - 1,90 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H) 1,20 - 1,34 (m, 3 H).

Exemplo 61. Preparação de *N*-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-fluoro-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.12**).



Parte A. Preparação de 5-(5-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ilideno)-2,2,3,3,7,7,8,8-octametil-4,6-dioxa-3,7-dissilanonano.

A uma solução do produto do **Exemplo 60, Parte C** (1,2 g, 4,98 mmol) em THF anidro (5 ml) foi adicionado TBSCl (1,726 g, 11,45 mmol), e a solução amarela resultante foi arrefecida a 0°C em banho de gelo. Foi adicionada gota a gota em 5 min uma solução 1,0M de LiHMDS em THF (11,95 ml, 11,95 mmol), e a

solução vermelho escuro resultante foi agitada a 0°C durante 90 min, e posteriormente à temperatura ambiente durante 6h. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo semissólido oleoso foi tratado com pentano (2 x 35 ml) para precipitar LiCl. A suspensão foi filtrada e o solvente foi removido *in vacuo* para se obter o composto do título sob a forma de óleo castanho (2,3 g).

Parte B. Preparação de ácido 5-bromo-1-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-carboxílico.

A uma mistura de bis(tetrafluoroborato de 1-clorometil-4-fluoro-1,1-diazoniabicyclo[2.2.2.]octano) (Selectfluor, 2,26 g, 6,37 mmol em CH₃CN (20 ml) foi adicionado o produto da Parte **A** (2,3 g, 4,90 mmol) em CH₃CN (6 ml). A solução amarelo-laranja resultante foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. A mistura reacional foi vertida em 50 ml de HCl 1N (aquoso), extraída com EtOAc (2 x 35 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH 0,5N (3 x 30 ml). Os extratos aquosos combinados foram lavados com EtOAc (2 x 25 ml), posteriormente ajustou-se a mistura até pH 1 com HCl 5N (10 ml). A solução castanho turva resultante foi extraída com EtOAc (2 x 50 ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl 10% e posteriormente tratadas com carvão descorante e agitadas durante 1h. A mistura foi seca em Na₂SO₄(s) anidro, filtrada através de Celite e o solvente removido *in vacuo* para se obter o composto do título deixando um óleo amarelo (0,84 g).

Parte C. Preparação de cloreto de 5-bromo-1-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-carbonilo.

A uma solução do produto da Parte **B** (0,95 g, 3,67 mmol) em CH₂Cl₂ foi adicionado cloreto de oxalilo (0,96 ml, 11,00 mmol), seguido de DMF (0,28 ml). A solução borbulhante resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2h, filtrada através de Celite, e o solvente foi removido *in vacuo* para se obter o composto do título sob a forma de óleo castanho (0,99 g).

Parte D. Preparação de 5-bromo-1-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-carboxamida.

A uma solução do produto da Parte **C** (0,99 g, 3,57 mmol) em acetona (20 ml) e a 0°C foi adicionado NH₄OH aquoso (28%, 0,28 ml, 3,57 mmol), e a mistura castanho escuro resultante foi agitada a 0°C durante 1h. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo*, e o resíduo foi fracionado entre água e EtOAc (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₃PO₄ 1N, NaHCO₃ (aq) a 10%, NaCl 10%, e secos em Na₂SO₄(s) anidro, filtrados e concentrados *in vacuo*. O sólido castanho foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando um gradiente de solventes de CH₂Cl₂/MeOH (99/1 a 96/4). O composto do título foi obtido sob a forma de sólido castanho (0,205 g, 22 %).

Parte E. Preparação de (5-bromo-1-fluoro-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metilcarbamato de *terc*-butilo.

A uma solução do produto da Parte **D** (0,234 g, 0,907 mmol) em THF anidro (5 ml) a 80°C foi adicionado gota a gota complexo borano-DMS (0,172 ml, 1,813 mmol). O balão de reação foi equipado com um condensador de comprimento curto e a mistura foi agitada em refluxo durante 2h, recolhendo-se THF e DMS. A mistura foi posteriormente arrefecida à temperatura ambiente e foi adicionado MeOH (5 ml), seguido de HCl 4N em 1,4-dioxano (5 ml). O solvente foi removido *in vacuo* obtendo-se um sólido incolor (0,25 g, 98%). O sólido foi dissolvido em THF (5 ml), e foi adicionada à solução trietilamina (0,137 ml, 0,980 mmol), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,214 g, 0,980 mmol). A mistura turva foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min, e foi adicionado NaHCO₃ aq. 10% (1 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18h e posteriormente concentrada *in vacuo* obtendo-se um resíduo oleoso. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 ml), lavado com água, H₃PO₄ 1N, NaCl 10%, e seco em Na₂SO₄(s) anidro. O agente de secagem foi filtrado, e o solvente foi removido *in vacuo* para se obter o composto do título sob a forma de óleo (0,27 g, 88%).

Parte F. Preparação de (1-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metilcarbamato de *terc*-butilo.

O produto da Parte **E** (0,27 g, 0,784 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte B** para se obter o composto do título sob a forma de um sólido acastanhado (0,159 g, 52 %).

Parte G. Preparação de (5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-fluoro-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metilcarbamato de *terc*-butilo.

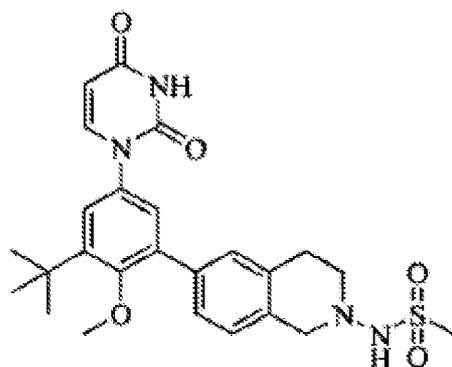
A uma solução do produto da Parte **F** (0,159 g, 0,405 mmol), o produto do **Exemplo C** (0,162 g, 0,405 mol), 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fosfa-6-feniladamantano (PA-Ph, CAS 97739-46-3) (3,55 g, 0,012 mmol) em THF (3 ml) foi adicionado K₃PO₄ (0,181 g, 0,851 mmol) e água (1 ml), seguido de catalisador tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (3,71 mg, 0,00405 mmol). A mistura resultante foi desgaseificada borbulhando N₂ durante 20min, e posteriormente agitada à temperatura ambiente durante 12h. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (50 ml), lavada com H₃PO₄ 1N, NaHCO₃ 10%, NaCl 10%, e seco em Na₂SO₄(s) anidro. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido *in vacuo* obtendo-se um óleo castanho, o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 98/2 CH₂Cl₂/MeOH. O composto do título foi isolado sob a forma de sólido incolor (0,118 g, 54%).

Parte H. Preparação de *N*-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-fluoro-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanossulfonamida.

O produto da Parte **G** (0,118 g, 0,219 mmol) foi dissolvido em HCl 4N em 1,4-dioxano (2 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 1h. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi suspenso em CH₂Cl₂ e evaporado (2 x 4 ml) obtendo-se um sólido incolor (0,10 g, 96%). Este sólido foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1 ml) e a suspensão resultante foi agitada em banho de gelo. Foi adicionada trietilamina (0,059 ml, 0,422 mmol) à suspensão resultando numa solução límpida e a esta foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (0,02 ml, 0,253 mmol). A mistura resultante foi agitada em banho de gelo durante 1h. A mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ 50 ml, lavada com H₃PO₄ 1N, NaHCO₃ 10%, NaCl 10%, e seca em Na₂SO₄(s) anidro. O agente de secagem foi filtrado, e o solvente foi removido *in*

vacuo originando um produto em bruto o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente de 1:1 a 3:7 de hexano:EtOAc. O composto do título foi obtido sob a forma de sólido incolor (64 mg, 62 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,39 (s, 1 H) 7,77 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,30 - 7,48 (m, 3 H) 7,12 - 7,32 (m, 3 H) 5,63 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 3,27 (s, 3 H) 2,94 - 3,08 (m, 4 H) 2,91 (s, 3 H) 2,17 - 2,38 (m, 1 H) 1,76 - 1,97 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H).

Exemplo 62. Preparação de *N*-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.43**).



Parte A. Preparação de *N*-(3-bromofenetil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

A uma solução de 2-(3-bromofenil)etanamina (10 g, 50,0 mmol) em diclorometano (200 ml) a 0°C foram adicionados gota a gota 2,6-lutidina (6,40 ml, 55,0 mmol) e posteriormente trifluoroanidrido acético (7,77 ml, 55,0 mmol), e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. Foi adicionada água a 0°C e a mistura reacional foi lavada com HCl 1M, H₂O, e NaHCO₃ sat. A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada para proporcionar o composto do título sob a forma de um sólido acastanhado (14,7 g, 99%).

Parte B. Preparação de 1-(6-bromo-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2,2,2-trifluoro-etanona.

Ao produto da Parte **A** (14,70 g, 49,6 mmol) e paraformaldeído (2,39 g, 80 mmol) foi adicionada uma mistura

de ácido acético (81 ml) e ácido sulfúrico (53,7 ml) à temperatura ambiente. A suspensão foi agitada durante 60h tempo durante o qual se tornou uma solução. A mistura reacional foi vertida em água fria. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo e lavada com água, NaHCO₃ sat, e salmoura. A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada para proporcionar o composto do título, contaminado com o isómero 8-bromo, sob a forma de óleo incolor (10,5 g, 67%).

Parte C. Preparação de 6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina.

A uma solução do produto da Parte **B** (9,5 g, 30,8 mmol) em metanol (231 ml) e água (77 ml) à temperatura ambiente foi adicionado carbonato de potássio (8,52 g, 61,7 mmol) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura reacional foi diluída com água e 25% de isopropanol em clorofórmio e o pH foi ajustado a 9 com HCl 1N. A mistura foi extraída duas vezes com 25% de isopropanol em clorofórmio. As fases orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas obtendo-se o composto do título, contaminado com o isómero 8-bromo (6,55 g, quantitativo).

Parte D. Preparação de 6-bromo-2-nitroso-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina.

A uma solução do produto da Parte **C** (6,55 g, 30,9 mmol) em ácido acético (61.8 ml) e ácido clorídrico aq. 3N (10,29 ml, 30,9 mmol) a 0°C foi adicionado gota a gota nitrito de sódio 1,9M (20,64 ml, 39,2 mmol), e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. O solvente foi evaporado e a mistura reacional foi diluída com 25% de isopropanol em clorofórmio e NaHCO₃ sat. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25% de isopropanol em clorofórmio. As fases orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas obtendo-se o composto do título, contaminado com o isómero 8-bromo (6,97 g, 94%).

Parte E. Preparação de 6-bromo-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-amina.

A uma solução do produto da Parte **D** (0,5 g, 2,074 mmol) em metanol (4,15 ml) foi adicionado zinco (0,542 g, 8,30 mmol) e a mistura reacional foi arrefecida a 0°C, seguido de adição gota a gota de AcOH (4,15 ml). A mistura reacional foi aquecida à t.a. e a mistura reacional foi agitada durante 2,5h. A mistura reacional foi filtrada e o sólido foi lavado com metanol. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi diluído com água e 25% de isopropanol em clorofórmio e foi adicionado NaHCO₃ saturado. Foi removido um sólido branco através de filtração, e a fase aquosa foi extraída duas vezes com 25% de isopropanol em clorofórmio. As fases orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas obtendo-se o composto do título, contaminado com o isómero 8-bromo (0,472 g, quantitativo).

Parte F. Preparação de 6-bromo-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbamato de *terc*-butilo.

Uma solução do produto da Parte **E** (0,472 g, 2,078 mmol) em THF (20,78 ml) foi arrefecida a 0°C seguido de adição de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,531 ml, 2,286 mmol), e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. O solvente foi removido *in vacuo*, e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (isolou-se o produto de R_f mais baixo) usando um gradiente começando com diclorometano e terminando com 10% de acetato de etilo em diclorometano para se obter o composto do título (49 mg, 73%).

Parte G. Preparação de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbamato de *terc*-butilo.

Uma solução do produto da Parte **F** (100 mg, 0,306 mmol), bis(pinacolato)diboro (85 mg, 0,336 mmol), e acetato de potássio (57,3 µl, 0,917 mmol) em 1,4-dioxano (3,0 ml) foi degaseificada borbulhando N₂ gasoso durante 15min. Foi adicionado complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenopaládio(II) e diclorometano (11,18 mg, 0,015 mmol), e a mistura resultante foi agitada a 95°C durante 16h. A solução arrefecida foi diluída com 25% de isopropanol em clorofórmio e lavada com água. A fase orgânica foi seca em

MgSO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com um gradiente começando com diclorometano e terminando com 25% de acetato de etilo em diclorometano para se obter o composto do título (70 mg, 61%).

Parte H. Preparação de 6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilcarbamato de *terc*-butilo.

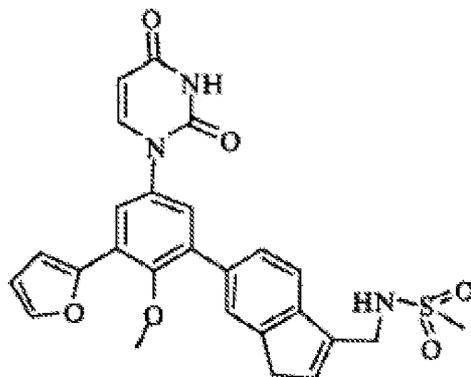
Uma mistura do produto do **Exemplo C** (74,8 mg, 0,187 mmol), o produto da **Parte G** (70 mg, 0,187 mmol) em EtOH (1,0 ml), tolueno (1,0 ml) Na₂CO₃ aq. 1M (281 µl, 0,281 mmol) foi desgaseificada borbulhando N₂ gasoso durante 10 min. Foi adicionado complexo de dicloreto de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) e diclorometano (6,84 mg, 9,35 µmol), e a desgaseificação com N₂ continuou durante 5 min. A mistura reacional foi selada e aquecida a 78°C durante 16h. A mistura reacional foi arrefecida e diluída com 25% de isopropanol em clorofórmio e lavada com água. A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente começando com diclorometano e terminando com acetato de etilo para se obter o composto do título (53 mg, 54%).

Parte I. Preparação de *N*-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metanossulfonamida.

A uma solução do produto da **Parte H** (25 mg, 0,048 mmol) em diclorometano (0,5 ml) à temperatura ambiente foi adicionado TFA (0,5 ml) e a mistura reacional foi agitada durante 30 min, e posteriormente concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com 25% de isopropanol em clorofórmio e lavado com NaHCO₃ sat. A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada obtendo-se um sólido (17,8 mg, 88%). A uma solução do sólido em piridina (0,5 ml) a 0°C foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (12,6 µl, 0,162 mmol) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 90 min. Foi adicionado metanol e a mistura reacional foi agitada durante 10 min. O resíduo foi diluído com 25% de isopropanol em

clorofórmio e lavado com NaHCO₃ sat. A fase orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada, e o produto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com um gradiente começando com diclorometano e terminando com acetato de etilo para se obter o composto do título (11 mg, 52%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 7,76 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,11 - 7,42 (m, 5 H) 5,63 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 4,04 (s, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,10 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H).

Exemplo 63. Preparação de *N*-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.65**).



Parte A. Preparação de *N*-((6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanossulfonamida.

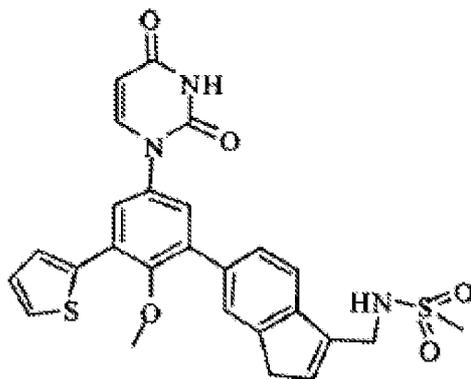
O produto do **Exemplo 18, Parte C** (0,242 gm, 0,573 mmol) e o produto do **Exemplo 49, Parte E** (0,200 gm, 0,57 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 49, Parte F** para se obter o composto do título sob a forma de sólido quase branco (0,104 gm, 35%).

Parte B. Preparação de *N*-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanossulfonamida.

Uma solução do produto da Parte **A** (25,2 mg, 0,049 mmol) em THF-água 3:1 v/v (1.3 ml) foi combinada num tubo de microondas à temperatura ambiente com ácido furan-2-ilborónico (6,91 mg, 0,062 mmol) e fosfato de potássio (16,84 mg, 0,097 mmol). A isto foi adicionado dicloreto de 1,1'-bis(di-terc-

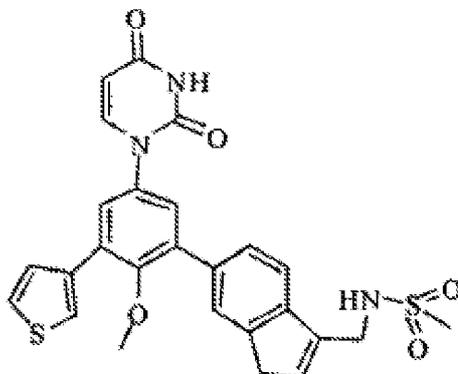
butilfosfino)ferrocenopaládio (1,65 mg, 2,53 μmol). O tubo foi selado e a mistura resultante foi purgada com azoto durante 4 min e posteriormente aquecida durante 16,5h em banho de óleo a 50°C. A mistura reacional foi fracionada entre HCl diluído e acetato de etilo, e a fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo-hexanos) para se obter o composto do título sob a forma de sólido quase branco (11,4 mg, 46%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,45 (s, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 2 H) 7,73 - 7,79 (m, 2 H) 7,56 - 7,63 (m, 2 H) 7,50 (t, $J=6,07$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=2,94$ Hz, 1 H) 7,09 (d, $J=3,31$ Hz, 1 H) 6,68 (dd, $J=3,68, 1,84$ Hz, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,68 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 4,19 (d, $J=5,15$ Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H).

Exemplo 64. Preparação de *N*-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-2-il)fenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.63**).



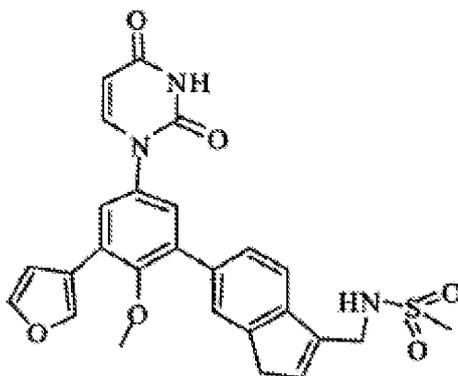
O produto do **Exemplo 63, Parte A** (26,5 mg, 0,051 mmol) foi feito reagir com ácido tiofen-2-ilborónico (8,3 mg, 0,065 mmol) tal como descrito no **Exemplo 63, Parte B** para se obter o composto do título sob a forma de sólido quase branco (8,6 mg, 32%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,47 (s, 1 H) 7,86 (d, $J=7,72$ Hz, 2 H) 7,55 - 7,78 (m, 5 H) 7,50 (t, $J=6,25$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,69 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 4,19 (d, $J=4,78$ Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H).

Exemplo 65. Preparação de *N*-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-3-il)fenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.62**).



O produto do **Exemplo 63, Parte A** (25,9 mg, 0,050 mmol) foi feito reagir com ácido tiofen-3-ilborónico (8,1 mg, 0,063 mmol) tal como descrito no **Exemplo 63, Parte B** para se obter o composto do título sob uma forma quase sólida (8,6 mg, 33%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,45 (d, $J=1,84$ Hz, 1 H) 7,93 (d, $J=2,94$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,53 - 7,75 (m, 6 H) 7,49 (t, $J=6,25$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,68 (dd, $J=7,91, 2,02$ Hz, 1 H) 4,19 (d, $J=5,15$ Hz, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H).

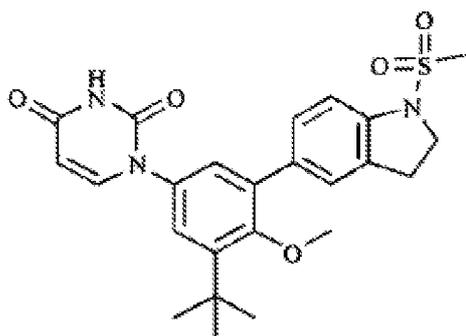
Exemplo 66. Preparação de *N*-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-(furan-3-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.67**).



O produto do **Exemplo 63, Parte A** (25,9 mg, 0,050 mmol) foi feito reagir com ácido furan-3-ilborónico (7,2 mg, 0,064 mmol) tal como descrito no **Exemplo 63, Parte B** para se obter o composto do título sob a forma de sólido quase branco (10,6 mg, 45%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (s, 1 H) 7,84

(d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 7,80 (t, $J=1,84$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 7,54 - 7,64 (m, 2 H) 7,50 (t, $J=6,07$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,08 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,68 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 3,47 (s, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H).

Exemplo 67. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(1-(metilsulfonyl)indolin-5-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona (composto **IB-L0-2.32**).



Parte A. Preparação de 5-bromo-1-(metilsulfonyl)indolina.

A DMF (5,0 ml) foi adicionado hidreto de sódio (53 mg, 1,3 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30min. Foi adicionada 5-Bromoindolina (240 mg, 1,2 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Foi adicionado cloreto de metanossulfonylo (94 μ l, 1,2 mmol) e a solução agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte, posteriormente concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% CH₃OH/CHCl₃ para se obter o composto do título (202 mg, 60%).

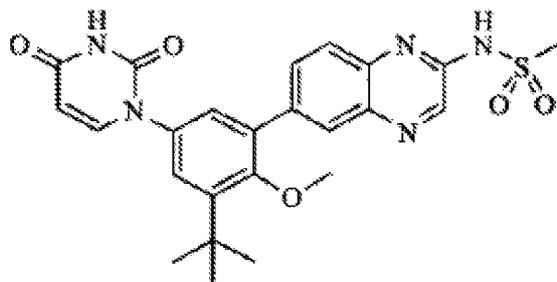
Parte B. Preparação de 1-(metilsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina.

O produto da Parte **A** (192 mg, 0,70 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte B** para se obter o composto do título (114 mg, 51%).

Parte C. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(1-(metilsulfonil)indolin-5-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona.

O produto do **Exemplo C** (58 mg, 0,145 mmol) e o produto da Parte **B** (56,2 mg, 0,174 mmol) foram sujeitos às condições descritas no **Exemplo 42, Parte C** para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (12 mg, 18%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,40 (d, *J*=1,84 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 7,53-7,67 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,32-7,41 (m, 2 H) 7,23 (dd, *J*=13,60, 2,57 Hz, 2 H) 5,63 (dd, *J*=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 3,99 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,18 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H) 3,04 (s, 3 H).

Exemplo 68. Preparação de *N*-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)quinoxalin-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.26**).



Parte A. Preparação de *N*-(4-bromo-2-nitrofenil)-3-oxobutanamida.

Uma solução de diceteno (0,32 ml, 4,15 mmol) em tolueno (2 ml) foi adicionada a uma solução a 80°C de 4-bromo-2-nitroanilina (900 mg, 4,15 mmol) em tolueno (7 ml) e a solução foi aquecida ao refluxo durante 5h. Foi adicionada trietilamina (0,58 ml, 4,15 mmol) em tolueno (2 ml) e o refluxo continuou durante 30min. A solução arrefecida foi concentrada *in vacuo* e o produto em bruto purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com hexano/EtOAc 2:1 para se obter o composto do título sob a forma de sólido amarelo (920 mg, 74%).

Parte B. Preparação de 6-bromoquinoxalin-2(1*H*)-ona.

A uma solução de hidróxido de sódio (337 mg, 8,4 mmol) em H₂O (2.1 ml) foi adicionado o produto da Parte **A** (423 mg, 1,4

mmol) e agitação continuou a 65°C durante 1h. A solução arrefecida foi diluída com H₂O (4 ml) e foi adicionado borohidreto de sódio (31,9 mg, 0,84 mmol) e a agitação continuou à temperatura ambiente durante 1,5h. Foi adicionado gelo à solução seguido de adição gota a gota de HCl 6N até se tornar ácida. O sólido resultante foi recolhido através de filtração, lavado com H₂O, e seco em estufa de vácuo para se obter o composto do título (273 mg, 86%).

Parte C. Preparação de 6-bromo-2-cloroquinoxalina.

Num balão contendo oxiclureto de fósforo (3,4 ml, 36,5 mmol) foi adicionado o produto da Parte **B** (255 mg, 1,1 mmol) e a solução foi aquecida a 60°C até ao dia seguinte. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente, vertida em gelo e o sólido resultante recolhido através de filtração para se obter o composto do título (239 mg, 87%).

Parte D. Preparação de 6-bromo-*N*-(4-metoxibenzil)quinoxalin-2-amina.

A uma solução do produto da Parte **C** (2,8 g, 11,5 mmol) em etanol (58 ml) foi adicionado (4-metoxifenil)metanamina (7,5 ml, 57,5 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1h. O solvente foi concentrado *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 20% EtOAc/hexano para se obter o composto do título (1,97 g, 50%).

Parte E. Preparação de *N*-(4-metoxibenzil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalin-2-amina.

O produto da Parte **D** (500 mg, 1,45 mmol) foi sujeito às condições descritas para o **Exemplo 42, Parte B** para se obter o composto do título (378 mg, 66%).

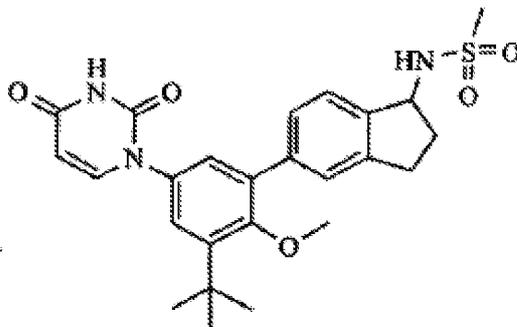
Parte F. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(2-(4-metoxibenzilamino)quinoxalin-6-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona.

O produto da Parte **E** (133 mg, 0,34 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte C** para se obter o composto do título (125 mg, 82%).

Parte G. Preparação de *N*-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)quinoxalin-2-il)-metanossulfonamida.

A uma solução do produto da Parte **F** (87 mg, 0,16 mmol) em CH₂Cl₂ (1,6 ml) e H₂O (0,07 ml) foi adicionado DDQ (40,4 mg, 0,18 mmol) e vigorosamente agitada à temperatura ambiente durante 1h. A solução foi filtrada através de Celite e o sólido escuro recolhido na Celite foi dissolvido em 5 ml de CH₃OH. A solução metanólica foi filtrada, o solvente foi removido *in vacuo* e o intermediário em bruto foi dissolvido em piridina (0,6 ml). Foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (11 µl, 0,14 mmol) e a solução foi aquecida a 60°C até ao dia seguinte. A solução arrefecida foi concentrada *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% CH₃OH/CHCl₃ para se obter o composto do título (7,7 mg, 12%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,88 (d, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,19-7,43 (m, 4 H) 5,83 (dd, *J*=7,91, 2,39 Hz, 1H) 3,32 (s, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 1,46 (s, 9 H).

Exemplo 69. Preparação de *N*-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.44**).



Parte A. Preparação de 5-bromo-2,3-di.hidro-1*H*-inden-1-ol.

Uma suspensão de 5-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (2,07 g, 9,81 mmol) em etanol (49 ml) foi tratada com borohidreto de sódio (186 mg, 4,90 mmol) tudo ao mesmo tempo. Após alguns minutos, a solução foi ligeiramente aquecida e a totalidade dos sólidos dissolveu. Após agitação à temperatura ambiente durante 1h, a mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o etanol. A goma obtida foi fracionada entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi extraída com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x) e solução saturada de cloreto de sódio. A secagem (Na₂SO₄) e concentração *in vacuo* proporcionou a composto do título (3,05 g, 98%) sob a forma de óleo incolor, o qual cristalizou após bombagem sob alto vácuo de um dia para o outro.

Parte B. Preparação de 1-azido-5-bromo-2,3-di-hidro-1H-indeno.

Uma solução do produto da Parte **A** (1,01 g, 4,73 mmol) em tolueno (8,1 ml) foi tratada com difenilfosforoilazida (1,23 ml, 1,56 g, 5,67 mmol) seguido de arrefecimento a 0°C. A solução foi tratada gota a gota com DBU (855 µL, 863 mg, 5,67 mmol) seguido de agitação a 0°C durante 2h, e posteriormente aquecimento à temperatura ambiente durante 48h. A mistura foi diluída com acetato de etilo e extraída com água e solução 1M de ácido cítrico, e posteriormente com solução saturada de cloreto de sódio. A secagem (Na₂SO₄) e concentração *in vacuo* proporcionaram um sólido castanho, o qual foi purificado através de cromatografia flash, eluindo com 5-50 % de acetato de etilo em hexanos. Estes procedimentos proporcionaram o composto do título (889 mg, 79%) sob a forma de um óleo amarelo claro.

Parte C. Preparação de 5-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-amina.

A uma solução 1M a -15°C de hidreto de alumínio lítio em THF (0,84 ml, 0,84 mmol) em THF (0,88 ml) foi adicionada gota a gota uma solução do produto da Parte **B** (200 mg, 0,84 mmol) e a solução foi aquecida a temperatura ambiente e agitada até ao dia seguinte. A solução foi arrefecida a -10°C e foi adicionado gota a gota THF:H₂O 4:1 (0,5 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 4h, filtrada através de

Celite e o filtrado concentrado *in vacuo* para se obter o composto do título (151 mg, 85%).

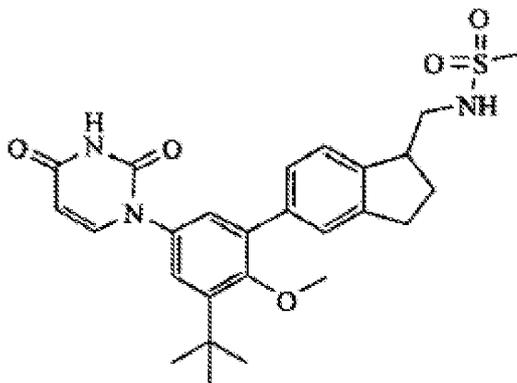
Parte D. Preparação de *N*-(5-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metanossulfonamida.

A uma solução do produto da Parte **C** (150 mg, 0,71 mmol) em piridina (3,5 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (61 μ l, 0,78 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução foi concentrada *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 20% EtOAc/hexano para se obter o composto do título (111 mg, 54%).

Parte E. Preparação de *N*-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metanossulfonamida.

O produto da Parte **D** (109 mg, 0,38 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte B e Parte C** para se obter o composto do título (39 mg, 60%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,39 (d, $J=1,84$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 7,39-7,48 (m, 3 H) 7,27 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 7,19-7,23 (m, 1 H) 5,63 (dd, $J=8,09, 2,21$ Hz, 1 H) 4,86 (q, $J=7,97$ Hz, 1 H) 3,27 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 2,90-3,01 (m, 1 H) 2,71-2,90 (m, 1 H) 2,52-2,62 (m, 1 H) 1,85-1,98 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H).

Exemplo 70. Preparação de *N*-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.17**).



Parte A. Preparação de (*E*)-5-bromo-1-(metoximetileno)-2,3-dihidro-1*H*-indeno.

A uma suspensão de cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (39,7 g, 116 mmol) em THF (210 ml) a -20°C foi adicionado gota a gota t-butóxido de potássio 1M (95 ml, 95 mmol) e a solução foi agitada a -20°C durante 20 min. A esta solução foi adicionado gota a gota uma solução de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (10,0 g, 47,4 mmol) em THF (230 ml) e agitação continuou a -20°C durante 30 min sendo posteriormente aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 2h. A solução foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado *in vacuo* obtendo-se produto em bruto o qual foi purificado através de cromatografia em cartucho de sílica gel eluindo com CH₂Cl₂/hexano para se obter o composto do título (10,56 g, 93%).

Parte B. Preparação de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carbaldeído.

A uma solução do produto da Parte **A** (1,44 g, 6,0 mmol) em CH₂Cl₂ (30 ml) a -78°C foi adicionado gota a gota tribrometo de boro 1M em CH₂Cl₂ (13,8 ml, 13,8 mmol) e a agitação continuou a -78°C durante 4h. A solução foi vertida numa mistura saturada em gelo com bicarbonato de sódio e agitada vigorosamente. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2x), os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na₂SO₄), e concentrados *in vacuo* obtendo-se o produto em bruto o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 10% EtOAc/hexano para se obter o composto do título (604 mg, 45%).

Parte C. Preparação de 1-(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-*N*-(4-metoxibenzil)-metanamina.

A uma solução do produto da Parte **B** (300 mg, 1,3 mmol) em CH₃OH (18,5 ml) foi adicionado 4-metoxibenzilamina (0,17 ml, 1,3 mmol) e decaborano (49 mg, 0,4 mmol) e agitação continuou à temperatura ambiente durante 1h, o solvente foi concentrada *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado através de

cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 3% CH₃OH/CHCl₃ para se obter o composto do título (264 mg, 57%).

Parte D. Preparação de *N*-((5-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metil)-*N*-(4-metoxibenzil)metanossulfonamida.

A uma solução do produto da Parte **C** (88 mg, 0,25 mmol) em CH₂Cl₂ (1,0 ml) foram adicionados trietilamina (39 µl, 0,28 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (22 µl, 0,28 mmol) e agitação continuou à temperatura ambiente durante 1h, o solvente foi concentrada *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/hexano para se obter o composto do título (55 mg, 51%).

Parte E. Preparação de *N*-(4-metoxibenzil)-*N*-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanossulfonamida.

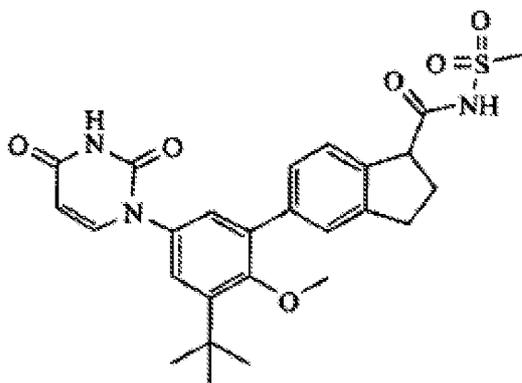
O produto da Parte **D** (1,15 g, 2,71 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte B** para se obter o composto do título (840 mg, 66%).

Parte F. Preparação de *N*-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanossulfonamida.

O produto da Parte **E** (840 mg, 2,1 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte C** e o material isolado (1,28 g, 2,07 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 ml) e foi adicionado lentamente ácido trifluoroacético (10 ml). Após agitação à temperatura ambiente durante 1h, o solvente foi concentrada *in vacuo* e o produto em bruto foi suspenso em 10% NaHCO₃, extraído com CH₂Cl₂ (3x), os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na₂SO₄), e o solvente concentrado *in vacuo* obtendo-se o produto em bruto o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 2% CH₃OH/CHCl₃ proporcionando o composto do título (0,84 g, 81%).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,39 (s, 1 H) 7,77 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7,29-7,59 (m, 3 H) 7,25 (d, *J*=2,94 Hz, 1 H) 7,10-7,22 (m, 2 H) 5,63 (dd, *J*=7,72, 1,84 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,26 (s, 2

H) 3,23-3,40 (m, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 2,71-3,09 (m, 2 H) 2,14-2,32 (m, 1 H) 1,75-1,95 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H).

Exemplo 71. Preparação de 5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-*N*-(metilsulfonyl)-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-carboxamida (composto **IB-L0-234**).



Parte A. Preparação de ácido 5-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-carboxílico.

A uma solução do produto do **Exemplo 70, Parte B** (300 mg, 1,3 mmol) e 2-metil-2-penteno (8 ml) em *terc*-butanol (32 ml) foi adicionada uma solução de clorito de sódio (1,36 g, 0,12 mmol) em H₂O (12 ml) contendo di-hidrogenofosfato de sódio (1,07 g, 8,9 mmol) e a mistura foi vigorosamente agitada durante 20 min à temperatura ambiente. Os solventes foram concentrados *in vacuo* e o resíduo foi diluído com H₂O, extraído com EtOAc (3x), os extratos foram combinados, secos (Na₂SO₄), e concentrados *in vacuo* para se obter o composto do título (180 mg, 56%).

Parte B. Preparação de 5-bromo-*N*-(metilsulfonyl)-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-carboxamida.

A uma solução do produto da Parte **A** (100 mg, 0,42 mmol) em CH₂Cl₂ (1,7 ml) foi adicionado carbonildiimidazole (67,3 mg, 0,42 mmol) e a mistura reacional foi agitada durante 2h à temperatura ambiente. Foram adicionados metanossulfonamida (39,5 mg, 0,42 mmol) e DBU (62,5 mg, 0,42 mmol) e a agitação continuou à temperatura ambiente durante 2h. A solução foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com HCl 1N, salmoura, seca (Na₂SO₄),

concentrada *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 20% EtOAc/hexano para se obter o composto do título (121 mg, 92%).

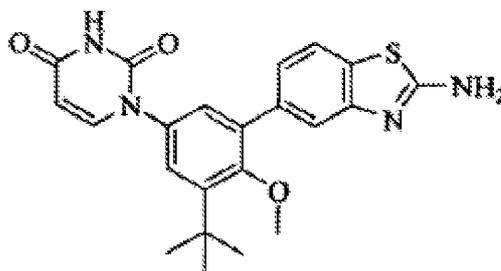
Parte C. Preparação de *N*-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-carboxamida.

O produto da Parte **B** (159 mg, 0,5 mmol) foi sujeito às condições descritas no Exemplo 42, **Parte B** para se obter o composto do título (144 mg, 79%).

Parte D. Preparação de 5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-*N*-(metilsulfonil)-2,3-di-hidro-1*H*-indeno-1-carboxamida.

O produto da Parte **C** (134 mg, 0,34 mmol) foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 42, Parte C** obtendo-se o composto do título (14 mg, 8%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (m, 1 H) 7,08-7,57 (m, 7 H) 5,80 (dd, *J*=7,91, 2,39 Hz, 1 H) 4,07 (dd, *J*=9,01, 6,07 Hz, 1H) 3,33 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 2,91-3,22 (m, 1H) 2,35-2,74 (m, 1 H) 1,44 (s, 9H) 1,17-1,34 (m, 1 H) 0,60-1,00 (m, 1H).

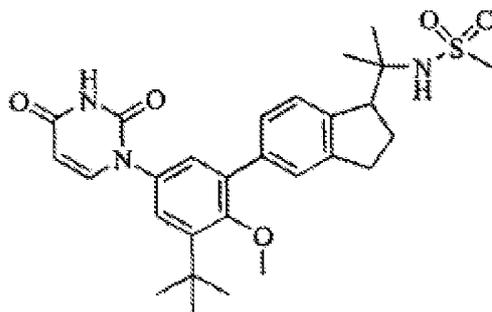
Exemplo 72. Preparação de 1-(3-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-6-il)-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona (composto **IB-L0-2.39**).



O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos para a preparação do **Exemplo 53**, substituindo por 5-bromo[*d*]tiazol-2-amina a 6-bromobenzo[*d*]tiazol-2-amina. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,40 (d, *J*=1,84 Hz, 1 H) 8,40 (s, 2 H) 7,84 (d, *J*=8,09 Hz, 1H) 7,78 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 7,54 (d,

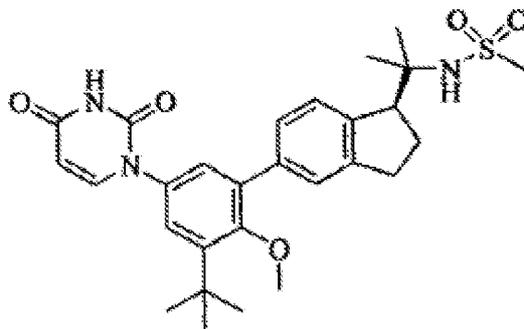
J=1,47 Hz, 1H) 7,27 - 7,32 (m, 3 H) 5,64 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1H) 3,27 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Exemplo 73. Preparação de *N*-(2-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)propan-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.29**).



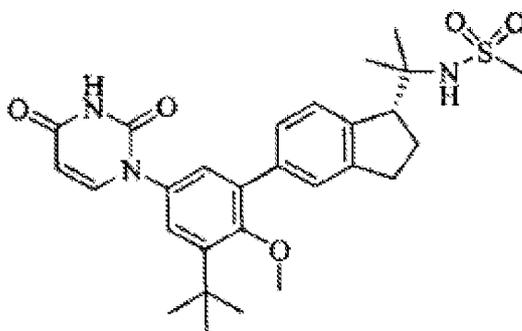
A uma solução do produto do **Exemplo 45, Parte D** (20 mg, 0,038 mmol) em benzeno:MeOH 1:1 (0,6 ml) foi adicionado óxido de platina(IV) (1 mg). A mistura resultante foi agitada sob 1 atm de H₂ à temperatura ambiente durante 1h, e posteriormente filtrada através de Celite, e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 3% MeOH em CHCl₃ como eluente para se obter o composto do título sob a forma de sólido (14 mg, 70%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (s, 1H) 7,77 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,21 - 7,26 (m, 2 H) 7,07 (s, 1H) 5,63 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 3,61 (dd, J=8,64, 5,33 Hz, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 2,75 - 2,98 (m, 2 H) 1,97 - 2,21 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,24 (d, J=8,46 Hz, 6 H).

Exemplo 74. Preparação de (*S*)-*N*-(2-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)propan-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.22**).



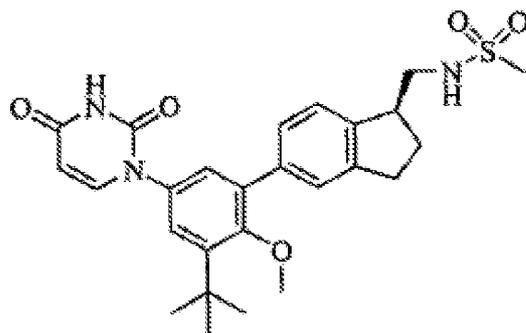
O produto do **Exemplo 73** (10 mg) foi sujeito a cromatografia quiral (coluna Chiralpak AD-H; eluindo com 2-PrOH:hexanos 1:3 (TFA a 0,1%). O isolamento do componente que eluiu mais cedo deu origem ao composto do título (4,4 mg). ^1H RMN idêntico ao do produto do **Exemplo 103**.

Exemplo 75. Preparação de (*R*)-*N*-(2-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)propan-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.37**).



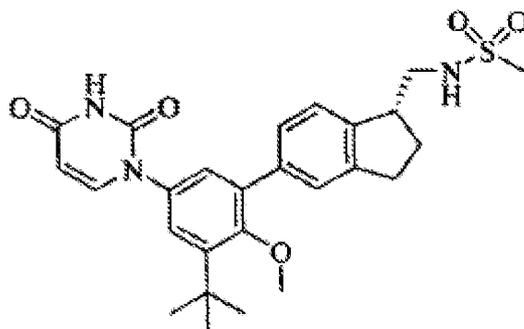
O produto do **Exemplo 73** (10 mg) foi sujeito a cromatografia quiral (coluna Chiralpak AD-H; eluindo com 2-PrOH:hexanos 1:3 (0,1% TFA)). O isolamento do componente que eluiu mais tarde deu origem ao composto do título (4,2 mg). ^1H RMN idêntico ao do produto do **Exemplo 73**.

Exemplo 76. Preparação de (*S*)-*N*-((5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.9**).



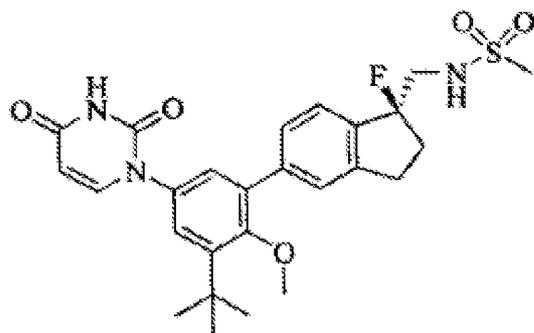
O produto do **Exemplo 70, Parte F** (20 mg) foi sujeito a cromatografia quiral (coluna Chiralpak AD-H; eluindo com 2-PrOH:hexanos 1:4 (0,1% TFA)). O isolamento do componente que eluiu mais cedo deu origem ao composto do título (5,3 mg). ^1H RMN idêntico ao do produto do **Exemplo 70, Parte F**.

Exemplo 77. Preparação de (*R*)-*N*-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.15**).



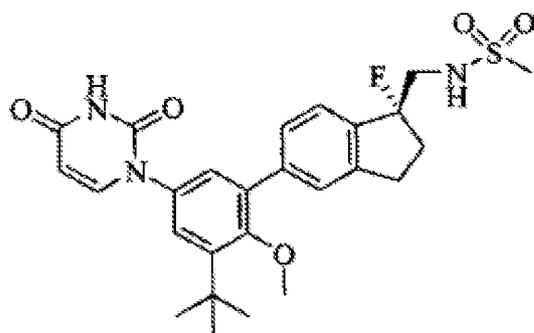
O produto do **Exemplo 70, Parte F** (20 mg) foi sujeito a cromatografia quiral (coluna Chiralpak AD-H; eluindo com 2-PrOH:hexanos 1:4 (0,1% TFA)). O isolamento do componente que eluiu mais tarde deu origem ao composto do título (5,7 mg). ^1H RMN idêntico ao do produto do **Exemplo 70, Parte F**.

Exemplo 78. Preparação de (*S*)-*N*-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-fluoro-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.20**).



O produto do **Exemplo 61, Parte H** foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 74** obtendo-se o composto do título. ^1H RMN idêntico ao do produto do **Exemplo 61, Parte H**.

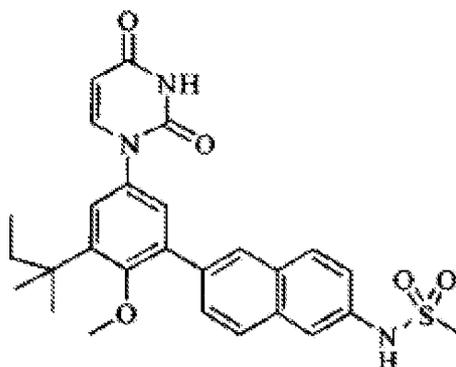
Exemplo 79. Preparação de (*R*)-*N*-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-fluoro-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.10**).



O produto do **Exemplo 61, Parte H** foi sujeito às condições descritas no **Exemplo 104** obtendo-se o composto do título. ^1H RMN idêntico ao do produto do **Exemplo 61, Parte H**.

Exemplo 80. Preparação de *N*-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxi-3-*terc*-

pentilfenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.52**).



Parte A. Preparação de 1-(3-*terc*-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona.

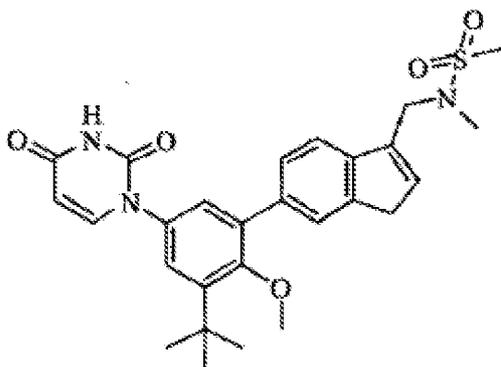
2-*terc*-Amilfenol (5,0 g, 30 mmol) foi feito reagir de acordo com o procedimento do **Exemplo C, Parte A, Parte B,** e **Parte C** para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido incolor. (6.7 g, 56% de rendimento global para os 3 passos).

Parte B. Preparação de *N*-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxi-3-*terc*-pentilfenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

O produto da **Parte A** (100 mg, 0,241 mmol), o produto do **Exemplo 2A, Parte B** (92 mg, 0,266 mmol), carbonato de sódio (38,4 mg, 0,362 mmol) e complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) e diclorometano (9,9 mg, 0,012 mmol) foram dissolvidos na mistura de solventes tolueno (4 ml) e etanol (4 ml) a qual foi purgada com azoto durante 10 min, posteriormente a mistura foi aquecida a 85°C durante 18h. À solução foi posteriormente adicionado CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de HCl aquoso (10 ml), a fase orgânica foi separada e foram adicionados 3-mercaptopropil-sílica gel (100 mg) e sulfato de magnésio. A solução foi concentrada e purificada através de cromatografia em coluna de sílica gel usando 3% de MeOH em CH₂Cl₂ como eluente para proporcionar o composto do título sob a forma de sólido incolor (71 mg, 58%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,41(s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (t, *J*=8,7Hz, 2H), 7,79 (d, *J*=7,7Hz, 1H), 7,73(d, *J*=1,8Hz, 1H), 7,69(dd, *J*=8,8,1,6Hz, 1H), 7,42 (dd,

$J=8,8,2,2\text{Hz}$, 1 H), 7,37 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H), 7,25 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H), 5,65 (dd, $J=8,1,1,6\text{Hz}$, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 0,73 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H).

Exemplo 81. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1 (2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)metil)-*N*-metilmetanossulfonamida (composto **IB-L0-2.16**).



Parte A. Preparação de *N*-metil-*N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-inden-3-il)metil)metanossulfonamida.

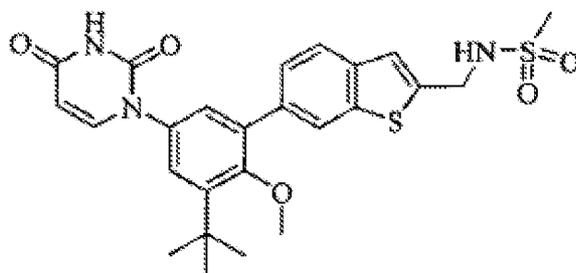
A uma solução do produto do **Exemplo 49, Parte E** (210 mg, 0,60 mmol) em THF anidro (5 ml) foi adicionada uma solução 1,0M de bis(trimetilsilil)amida de lítio em tolueno (0,60 ml, 0,60 mmol), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 min. Foi adicionado iodometano (0,075 ml, 1,20 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h, e foi fracionada entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com um gradiente de acetato de etilo/ em hexano (10% a 25%) para se obter o composto do título sob a forma de sólido (125 mg, 57%).

Parte B. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-inden-3-il)metil)-*N*-metilmetanossulfonamida.

Uma mistura do produto do **Exemplo C** (60,0 mg, 0,15 mmol), o produto de **Parte A** (54.5 mg, 0,15 mmol), fosfato de potássio (66.9 mg, 0,315 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3, 1,32 mg,

4,5 μmol) e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (1,37 mg, 1,5 μmol) em tetra-hidrofurano (3,0 ml) e água (1,0 ml) foi purgado com N_2 durante 30min. A mistura foi agitada a 50°C durante 2h, e posteriormente fracionada entre acetato de etilo e HCl 1M. A fase orgânica foi lavado com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seco com sulfato de sódio, e filtrada. O filtrado foi tratada com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrada através de Celite e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna C-18 de sílica gel de fase inversa usando um gradiente de solventes de 10-100% de acetonitrilo em água (TFA a 0,1%) para se obter o composto do título sob a forma de sólido (19 mg, 24%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (d, $J=1,84$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,65 (m, 2 H) 7,49 (dd, $J=7,72, 1,47$ Hz, 1 H) 7,26 (m, 2,57 Hz, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 5,64 (dd, $J=7,72, 2,21$ Hz, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,01 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Exemplo 82. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-2-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.40**).



Parte A. Preparação de 6-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de etilo.

A uma solução de 4-bromo-2-fluorobenzaldeído (1,02 g, 4,83 mmol) em DMSO (4 ml), foi adicionado 2-mercaptoacetato de etilo (0,58 ml, 5,31 mmol), seguido de Et_3N (1,35 ml, 9,65 mmol), e a mistura foi aquecida a 80°C durante 3h. A mistura escura resultante foi vertida em água (50 ml) e extraída com EtOAc (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaCl 10%, secos em Na_2SO_4 anidro, filtrados e concentrados *in vacuo* para se obter o composto do

título sob a forma de sólido ceroso amarelo claro (1,29 g, 94%).

Parte B. Preparação de (6-bromobenzo[b]tiofen-2-il)metanol.

A uma solução do produto da Parte **A** (0,82 g, 2,88 mmol) em Et₂O (20 ml) a 0°C foi adicionada gota a gota uma solução 1M de hidreto de alumínio lítio em Et₂O (3,165 ml, 3,16 mmol), e a suspensão resultante foi agitada entre 5-10°C durante 1h. A suspensão foi tratada com 0,3 ml de H₂O, 0,3 ml de NaOH aq 15%, 0,7 ml de H₂O, agitada 30 min, filtrada e concentrada *in vacuo* para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (0,58 g, 83%).

Parte C. Preparação de 6-bromo-2-(bromometil)benzo[b]tiofeno.

Uma mistura do produto da Parte B (85 mg, 0,35 mmol), *N*-bromossuccinimida (74 mg, 0,413 mmol) e trifenilfosfina (106 mg, 0,403 mmol) em CH₂Cl₂ (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2h. A mistura reacional foi diluída com 50 ml de CH₂Cl₂, lavada com água, NaHCO₃ 10% e NaCl 10%, seca em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 9:1 hexano:EtOAc para proporcionar o composto do título sob a forma de um sólido branco (96 mg, 89%).

Parte D. Preparação de *N*-(4-metoxibenzil)metanossulfonamida.

A uma solução de (4-metoxifenil)metanamina (1,317 g, 9,60 mmol) em CH₂Cl₂ (10 ml) foi adicionado gota a gota cloreto de metanossulfonilo (0,34 ml, 4,36 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h. A mistura reacional foi diluída com 50 ml de CH₂Cl₂ lavada com H₃PO₄ 1N, NaCl 10%, seca em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* para se obter o composto do título sob a forma de um sólido branco (0,84 g, 89%).

Parte E. Preparação de *N*-((6-bromobenzo[b]tiofen-2-il)metil)-*N*-(4-metoxibenzil)metanossulfonamida.

Uma solução do produto da Parte **D** (0,223 g, 1,037 mmol) em EtOH (2 ml) e NaOH 1,0M (1,1 ml, 1.1 mmol) foi adicionada

a uma suspensão contendo o produto da Parte **C** (0,317 g, 1,037 mmol) em EtOH (4 ml). A suspensão resultante foi aquecida ao refluxo durante 1h, e posteriormente concentrada *in vacuo* obtendo-se um sólido pastoso. O resíduo foi fracionado entre 40 ml água e 40 ml EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₃PO₄ 1N, NaHCO₃ 10%, NaCl 10%, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* deixando um óleo amarelo. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com CH₂Cl₂ para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (0,15 g, 33%).

Parte F. Preparação de *N*-(4-metoxibenzil)-*N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-2-il)-metil)metanossulfonamida.

O produto da Parte **E** (0,15 g, 0,34 mmol) foi sujeito às condições descritas para a preparação do **Exemplo 42, Parte B** para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (0,121 g, 73%).

Parte G. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[b]tiofen-2-il)metil)-*N*-(4-metoxibenzil)metanossulfonamida.

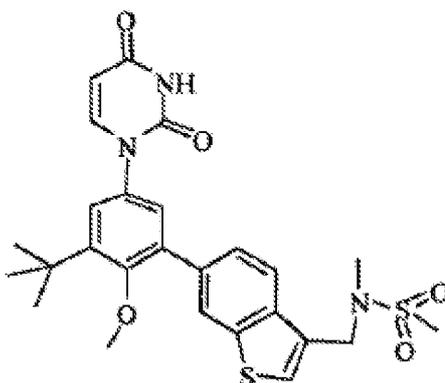
O produto da Parte **F** (24 mg, 0,049 mmol) foi sujeito às condições descritas para a preparação do **Exemplo 42, Parte C** para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (20 mg, 65%).

Parte H. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[b]tiofen-2-il)metil)metanossulfonamida.

Uma solução do produto da Parte **G** (14 mg, 0,022 mmol) em CH₂Cl₂ (0,3 ml) e TFA (0,3 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 4h e posteriormente concentrada *in vacuo*. O resíduo foi fracionado entre 10 ml de CH₂Cl₂ e 2 ml de NaHCO₃ aq. 10% e a fase orgânica foi concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 99:1 CH₂Cl₂:MeOH para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (5 mg, 44%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,82 - 7,97

(m, 3 H) 7,79 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,63 (m, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 5,64 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 4,48 (d, $J=5,88$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Exemplo 83. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)-*N*-metilmetanossulfonamida (composto **IB-L0-2.21**).



Parte A. Preparação de *N*-((6-bromobenzo[*b*]tiofen-3-il)metil)-*N*-metilmetanossulfonamida.

Uma mistura do produto do **Exemplo 46, Parte D** (0,100 g, 0,382 mmol), *N*-metilmetanossulfonamida (45,9 mg, 0,421 mmol) e carbonato de potássio (0,127 g, 0,918 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (5 ml). A mistura foi agitada a 80°C durante 11 h, arrefecida à temperatura ambiente e fracionada entre éter dietílico e água (3x), seca em MgSO₄, filtrada e concentrada *in vacuo* para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor ceroso (0,128 g, quant.).

Parte B. Preparação de *N*-metil-*N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)metanossulfonamida.

O produto da Parte **A** (0,128 g, 0,382 mmol) foi sujeito às condições descritas para a preparação do **Exemplo 42, Parte B** para se obter o composto do título sob a forma de sólido cristalino incolor (0,120 g, 82%).

Parte C. Preparação de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)-*N*-metilmetanossulfonamida.

O produto da Parte **B** (50,6 mg, 0,133 mmol) foi sujeito às condições descritas na preparação do **Exemplo 49, Parte F** para se obter o composto do título sob a forma de sólido incolor (61,5 mg, 88%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (s, 1 H) 8,17 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7,74-7,85 (m, 2 H) 7,63 (dd, *J*=8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 5,65 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H).

Os compostos seguintes foram preparados utilizando a discussão supra:

N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-*N*-(metilsulfonil)metanossulfonamida (composto **IA-L0-2.10**) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,73 (t, *J*=6,62 Hz, 2 H) 3,48 (s, 3 H) 3,56 (s, 6 H) 3,83 (t, *J*=6,80 Hz, 2 H) 4,05 (s, 1 H) 7,38 (dd, *J*=8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J*=2,57 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,46 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=2,57 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J*=1,84 Hz, 1 H) 10,41 (s, 1 H)

N-((6-(3-*terc*-butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.35**). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 (s, 9 H) 2,95 (s, 3 H) 4,44 (d, *J*=5,88 Hz, 2 H) 5,68 (d, *J*=8,09 Hz, 1H) 7,40 (d, *J*=2,57 Hz, 1 H) 7,46 (dd, *J*=8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=2,57 Hz, 1 H) 7,62 (t, *J*=6,07 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,83 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 8,01 (m, 2 H) 11,46 (s, 1 H).

1-(3-*terc*-butil-5-(2-clorobenzo[*d*]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)diona (composto **IB-L0-2.38**). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 3,24 (s, 3 H) 5,65 (dd, *J*=8,09, 2,21 Hz, 1 H) 7,34 (s, 2 H) 7,73 (dd, *J*=8,64, 1,65 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J*=8,46 Hz, 1 H) 8,30 (d, *J*=1,84 Hz, 1 H) 11,42 (d, *J*=1,84 Hz, 1 H)

N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)quinolin-6-il)metanossulfonamida (composto **IB-L0-2.48**).

1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(1-oxo-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)diona (composto **IB-L0-2.50**).

N,N'-(6,6'-(5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-1,3-fenileno)bis(naftaleno-6,2-di-il))dimetanossulfonamida (composto **IB-L0-2.76**). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 (s, 6 H) 3,13 (s, 3 H) 5,72 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 2 H) 7,59 (s, 2 H) 7,79 (m, 4 H) 7,96 (m, 5 H) 8,14 (s, 2 H) 10,05 (s, 2 H) 11,48 (s, 1 H).

Ensaio de Inibição da Polimerase de HCV

Incubaram-se diluições duplas em série (ensaio de inibição fracionado) ou uma gama mais estreita de diluições abrangendo a IC₅₀ do inibidor (ensaio de ligação estreita) dos inibidores, com Tris-Cl 20 mM, pH 7,4, MnCl₂ 2 mM, ditiotreititol 1 mM, ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) 1 mM, GTP 60 a 125 μM e Δ21 NS5B 20 a 50 nM (Estirpe 1B de HCV (BK, número de acesso no Genbank M58335, ou H77, número de acesso no Genbank AF011751)), durante 15 min à temperatura ambiente. A reação foi iniciada através da adição de CTP 20 μM, ATP 20 μM, ³H-UTP 1 μM (10 mCi/μmol), ARN molde 5 nM e inibidor de ARNse a 0,1 U/μl (RNasin, Promega), deixando-se decorrer durante 2 a 4h à temperatura ambiente. O volume reacional era de 50 μl. A reação foi terminada através da adição de 1 volume de espermina 4mM em Tris-Cl 10 mM, pH 8,0, EDTA 1 mM. Após incubação durante pelo menos 15 min à temperatura ambiente, o ARN precipitado foi capturado por filtração através de um filtro GF/B (Millipore) num formato de 96 poços. A placa de filtração foi lavada três vezes com 200 μl cada de espermina 2 mM, Tris-Cl 10 mM, pH 8,0, EDTA 1 mM, e 2 vezes com etanol. Após secagem com ar, foram adicionados a cada poço 30 μl de *cocktail* de cintilação Microscint 20 (Packard), e determinaram-se as cpm retidas, por contagem de cintilação. Os valores de IC₅₀ foram calculados através de uma equação de regressão não linear de duas variáveis usando um controlo não inibido e uma amostra de controlo totalmente inibida para determinar o mínimo e o máximo

para a curva. Os ensaios de ligação estreita foram realizados com os compostos que apresentaram valores de IC₅₀ inferiores a 0,005 µM no ensaio de inibição fracionada de modo a medir de modo mais preciso os valores de IC₅₀. As cpm retidas foram representadas *versus* a concentração de inibidor e ajustadas à equação 1 usando regressão não linear (ref. 1) para obter os valores de IC₅₀:

$$\text{cpm retidas} = A[\sqrt{\{(IC_{50}+I_t-E_t)^2+4*IC_{50}*Et\}}-(IC_{50}+I_t-E_t)] \quad (\text{eq 1})$$

onde $A=V_{\text{max}}[S]/2(K_m+[S])$; I_t = concentração total de inibidor e E_t = concentração activa total de enzima.

Ref. Morrison, J.F. e S.R. Stone. 1985. *Approaches to the study and analysis of the inhibition of enzymes by slow- and tight-binding inhibitors*. *Comments Mol. Cell. Biophys.* 2: 347-368

A sequência do ARN molde usado era: 5'-GGGCGAAUUG
GGCCCUCUAG AUGCAUGCUC GAGCGGCCGC CAGUGUGAUG GAUAUCUGCA
GAAUUCGCC UUGGUGGCUC CAUCUUAGCC CUAGUCACGG CUAGCUGUGA
AAGGUCCGUG AGCCGCUUGA CUGCAGAGAG UGCUGAUACU GGCCUCUCUG
CAGAUCAAGUC-3'

Quando testados através do método supra, os compostos do presente invento inibem a polimerase 1A e/ou 1B de HCV. A legenda na tabela abaixo é tal como se segue: A -- IC₅₀ ≤ 0,01 µM; B -- 0,1 µM ≥ IC₅₀ > 0,01 µM; C -- 1µM ≥ IC₅₀ > 0,1 µM; e D -- IC₅₀ > 1µM; ND - não determinado

Tabela IC₅₀

composto	1a	1b	composto	1a	1b
			IA-L0-2.1	C	C
IA-L0-2.2	B	B	IA-L0-2.3	C	C
IA-L0-2.4	B	B	IA-L0-2.5	C	C
IA-L0-2.6	C	C	IA-L0-2.7	C	C
IA-L0-2.8	B	B	IA-L0-2.9	A	A
IA-L0-2.10	D	D	IB-L0-2.1	C	C
IB-L0-2.2	C	C	IB-L0-2.3	A	A
IB-L0-2.4	A	A	IB-L0-2.5	B	B

composto	1a	1b	composto	1a	1b
IB-L0-2.6	B	B	IB-L0-2.7	B	B
IB-L0-2.8	B	B	IB-L0-2.9	A	A
IB-L0-2.10	A	B	IB-L0-2.11	A	A
IB-L0-2.12	A	B	IB-L0-2.13	A	B
IB-L0-2.14	A	A	IB-L0-2.15	A	B
IB-L0-2.16	A	B	IB-L0-2.17	A	B
IB-L0-2.18	A	B	IB-L0-2.19	A	B
IB-L0-2.20	A	B	IB-L0-2.21	B	B
IB-L0-2.22	B	B	IB-L0-2.23	B	A
IB-L0-2.24	B	B	IB-L0-2.25	B	B
IB-L0-2.26	B	B	IB-L10-2.27	B	B
IB-L0-2.28	B	B	IB-L0-2.29	B	B
IB-L0-2.30	B	B	IB-L0-2.31	B	B
IB-L0-2.32	B	B	IB-L0-2.33	B	B
IB-L0-2.34	B	B	IB-L0-2.35	B	B
IB-L0-2.36	B	C	IB-L0-2.37	C	C
IB-L0-2.38	C	B	IB-L0-2.39	C	C
IB-L0-2.40	C	C	IB-L0-2.41	C	C
IB-L0-2.42	C	C	IB-L0-2.43	C	C
IB-L0-2.44	C	C	IB-L0-2.45	C	C
IB-L0-2.46	C	C	IB-L0-2.47	D	D
IB-L0-2.48	D	D	IB-L0-2.49	D	D
IB-L0-2.50	B	B	IB-L0-2.51	A	B
IB-L0-2.52	A	B	IB-L0-2.53	A	B
IB-L0-2.54	A	B	IB-L0-2.55	A	B
IB-L0-2.56	A	B	IB-L0-2.57	A	B
IB-L0-2.58	A	B	IB-L0-2.59	A	B
IB-L0-2.60	A	B	IB-L0-2.61	A	B
IB-L0-2.62	B	B	IB-L0-2.63	B	B
IB-L0-2.64	B	B	IB-L0-2.65	B	A
IB-L0-2.66	B	B	IB-L0-2.67	B	B
IB-L0-2.68	B	B	IB-L0-2.69	B	B
IB-L0-2.70	B	C	IB-L0-2.71	C	C
IB-L0-2.72	C	C	IB-L0-2.73	C	C
IB-L0-2.74	C	C	IB-L0-2.75	C	D
IB-L0-2.76	C	D	IB-L0-2.77	D	D

composto	1a	1b	composto	1a	1b
IB-L0-2.78	D	D	IB-L0-2.79	B	B

Ensaio de Replicões de Polimerase de HCV

Duas linhas celulares subgenómicas com replicação foram usadas para a caracterização dos compostos em cultura celular: uma derivada do genótipo 1a-H77 e uma derivada do genótipo 1b-Con1 (obtida de Apath, LLC, St. Louis, MO). Todas as construções de replicões eram replicões subgenómicos bicistrónicos similares aos descritos por Bartenschlager e colaboradores (Lohmann et al., *Replication of Subgenomic Hepatitis C Virus RNAs in a Hepatoma Cell Line*, SCIENCE 285:110-3(1999)). A construção do replicão do genótipo 1a contém a região codificante NS3-NS5B derivada da estirpe H77 de HCV (1a-H77) (Blight et al., *Efficient Replication of Hepatitis C Virus Genotype 1a RNAs in Cell Culture*, J. VIROL. 77:3181-90 (2003)). O replicão possui igualmente um repórter de luciferase de pirilampo e um marcador seleccionável neomicina-fosfotransferase (Neo). Estas duas regiões codificantes, separadas pela protease FMDV 2a, compreendem o primeiro cistrão da construção do replicão bicistrónico, sendo que o segundo cistrão contém a região codificante de NS3-NS5B com adição das mutações adaptativas E1202G, K1691R, K2040R e S2204I. A construção de replicão 1b-Con1 é idêntica ao replicão 1a-H77, excepto que a região codificante de NS3-NS5B foi derivada da estirpe 1b-Con1, e as mutações adaptativas são E1202G, T1280I e S2204I. As linhas celulares com replicação foram mantidas em meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) contendo 10% (v/v) de soro fetal de bovino (FBS), 100 IU/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomicina (Invitrogen) e 200 mg/ml de G418 (Invitrogen).

Os efeitos inibidores dos compostos sobre a replicação de HCV foram determinados medindo a atividade do gene repórter da luciferase. Em resumo, as células contendo replicação foram semeadas em placas de 96 poços numa densidade de 5000 células por poço em 100 µl de DMEM contendo 5% de FBS. 16-24h mais tarde, os compostos foram diluídos em dimetilsulfóxido (DMSO) para gerar uma reserva a 200x numa série de oito diluições semilogarítmicas. As séries de diluições foram depois

novamente diluídas por um fator de 100 com o meio contendo 5% de FBS. Foi adicionado meio com o inibidor às placas de cultura de células da noite anterior já contendo 100 μ l de DMEM com 5% de FBS. Em ensaios que medem a atividade inibidora na presença de plasma humano, o meio das placas de cultura de células da noite anterior foi substituído por DMEM contendo 40% de plasma humano e 5% de FBS. As células foram incubadas durante três dias nas incubadoras de cultura de tecidos e foram posteriormente lisadas para a extracção do ARN. Para o ensaio de luciferase, foram adicionados 30 μ l de tampão Passive Lysis (Promega) em cada poço, e depois as placas foram incubadas durante 15 min com revolução para lisar as células. Foi adicionada solução de Luciferina (50 a 100 μ l, Promega) a cada poço, e a atividade da luciferase foi medida com um luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). A percentagem de inibição da replicação do ARN de HCV foi calculada para cada concentração de composto e o valor de EC_{50} foi calculado usando a curva de regressão não linear que se ajusta à equação logística de 4 parâmetros e o programa de computador GraphPad Prism 4.

Quando testados através do método supra, os compostos do presente invento inibem a polimerase 1A e/ou 1B de HCV. A legenda na tabela abaixo é tal como se segue: A -- $EC_{50} \leq 0,01 \mu M$; B -- $0,1 \mu M \geq EC_{50} > 0,01 \mu M$; C -- $1 \mu M \geq EC_{50} > 0,1 \mu M$; e D -- $EC_{50} > 1 \mu M$; ND - não determinado.

Tabela EC_{50}

composto	1a	1b	composto	1a	1b
			IA-L0-2.1	D	D
IA-L0-2.2	C	B	IA-L0-2.3	C	C
IA-L0-2.4	D	C	IA-L0-2.5	D	D
IA-L0-2.6	D	D	IA-L0-2.7	D	C
IA-L0-2.8	C	B	IA-L0-2.9	A	A
IA-L0-2.10	ND	ND	IB-L0-2.1	D	C
IB-L0-2.2	D	D	IB-L0-2.3	A	A
IB-L0-2.4	ND	A	IB-L0-2.5	B	A
IB-L0-2.6	C	B	IB-L0-2.7	C	B
IB-L0-2.8	ND	B	IB-L0-2.9	A	A
IB-L0-2.10	A	A	IB-L0-2.11	B	A
IB-L0-2.12	B	A	IB-L0-2.13	B	A

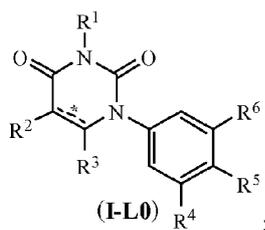
composto	1a	1b	composto	1a	1b
IB-L0-2.14	C	B	IB-L0-2.15	C	B
IB-L0-2.16	C	A	IB-L0-2.17	B	A
IB-L0-2.18	C	B	IB-L0-2.19	B	B
IB-L0-2.20	C	B	IB-L0-2.21	C	B
IB-L0-2.22	C	B	IB-L0-2.23	C	B
IB-L0-2.24	B	B	IB-L0-2.25	C	B
IB-L0-2.26	D	C	IB-L0-2.27	C	B
IB-L0-2.28	D	C	IB-L0-2.29	C	B
IB-L0-2.30	C	B	IB-L0-2.31	C	B
IB-L0-2.32	C	B	IB-L0-2.33	C	C
IB-L0-2.34	D	C	IB-L0-2.35	D	C
IB-L0-2.36	C	B	IB-L0-2.37	D	C
IB-L0-2.38	D	D	IB-L0-2.39	D	C
IB-L0-2.40	D	C	IB-L0-2.41	C	C
IB-L0-2.42	C	C	IB-L0-2.43	D	C
IB-L0-2.44	D	D	IB-L0-2.45	D	C
IB-L0-2.46	ND	ND	IB-L0-2.47	ND	ND
IB-L0-2.48	ND	ND	IB-L0-2.49	ND	ND
IB-L0-2.50	C	C	IB-L0-2.51	B	A
IB-L0-2.52	B	A	IB-L0-2.53	B	B
IB-L0-2.54	B	B	IB-L0-2.55	B	A
IB-L0-2.56	C	A	IB-L0-2.57	C	B
IB-L0-2.58	B	A	IB-L0-2.59	C	B
IB-L0-2.60	C	B	IB-L0-2.61	C	B
IB-L0-2.62	C	B	IB-L0-2.63	C	B
IB-L0-2.64	C	A	IB-L0-2.65	C	B
IB-L0-2.66	C	B	IB-L0-2.67	C	B
IB-L0-2.68	D	C	IB-L0-2.69	C	B
IB-L0-2.70	D	C	IB-L0-2.71	C	B
IB-L0-2.72	D	C	IB-L0-2.73	C	C
IB-L0-2.74	D	C	IB-L0-2.75	D	D
IB-L0-2.76	ND	ND	IB-L0-2.77	ND	ND
IB-L0-2.78	ND	ND	IB-L0-2.79	C	C

Lisboa, 2016-11-30

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação única compreendendo um ou mais compostos de fórmula **I-L0** ou seus sais, e ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados de entre o grupo consistindo em agentes de interferão, ribavirina, inibidores do HCV, e agentes anti-HIV;

em que a fórmula **I-L0** é:



==* é selecionada de entre o grupo consistindo em ligação carbono-carbono simples e ligação carbono-carbono dupla;

R¹ é selecionado de entre o grupo consistindo em hidrogénio e metilo;

R² é selecionado de entre o grupo consistindo em hidrogénio, halo, hidroxilo, metilo, ciclopropilo, e ciclobutilo;

R³ é selecionado de entre o grupo consistindo em hidrogénio, halo, oxo, e metilo;

R⁴ é selecionado de entre o grupo consistindo em halo, alquilo, alcenilo, alcinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, amino, aminocarbonilo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

(a) o amino, aminocarbonilo, e aminossulfonilo opcionalmente estão substituídos com:

(1) um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, e alquilsulfonilo, ou

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto do amino, formam um heterociclilo de anel único, e

(b) o alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, e alquilsulfonilo, opcionalmente estão substituídos com um ou mais substituintes

selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxí, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

o amino opcionalmente está substituído com:

(1) um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilalquilo, e heterociclilalquilo, ou

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto do amino, formam um heterociclilo de anel único, e

(c) o carbociclilo e heterociclilo opcionalmente estão substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxí, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, e heterociclilo, em que:

o amino opcionalmente está substituído com:

(1) um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilalquilo, e heterociclilalquilo, ou

(2) dois substituintes que, em conjunto com o azoto do amino, formam um heterociclilo de anel único;

R^5 é selecionado de entre o grupo consistindo em hidrogénio, hidroxí, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, alquilsulfoniloxi, carbociclisulfoniloxi, haloalquilsulfoniloxi, e halo;

R^6 é selecionado de entre o grupo consistindo em carbociclilo de 2 anéis fundidos e heterociclilo de 2 anéis fundidos, em que cada um desses substituintes opcionalmente está substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , e R^K ;

cada R^E é selecionado independentemente de entre o grupo consistindo em halo, nitro, hidroxí, oxo, carboxi, ciano, amino, imino, azido, e aldeído, em que:

o amino opcionalmente está substituído com um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, e alcinilo;

cada R^F é selecionado independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, e alcinilo, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente está substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em carboxi, hidroxí, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, imino, aminossulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo, e heterociclilo opcionalmente estão substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, alcinilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxí, e alquiloxi,

em que:

a porção amino do alquilsulfonilamino opcionalmente está substituída com um substituinte selecionado de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, e alcinilo;

cada R^G é selecionado independentemente de entre o grupo consistindo em carbociclilo e heterociclilo, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente está substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi,

alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente estão substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, e alcinilsulfonilo;

cada R^H é selecionado independentemente de entre o grupo consistindo em alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, alquilsulfoniloxi, alcenilsulfoniloxi, e alcinilsulfoniloxi, em que:

cada um desses substituintes opcionalmente está substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, em que:

o amino, aminossulfonilo, e aminocarbonilo opcionalmente estão substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilsulfonilo, alcenilsulfonilo, e alcinilsulfonilo;

cada R^I é selecionado independentemente de entre o grupo consistindo em alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, alcinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilcarbonilo, e heterociclilcarbonilo, em que:

(a) o alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, e alcinilcarbonilo opcionalmente estão substituídos com um ou mais substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonilo, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonilo, e

(b) o aminocarbonilo opcionalmente está substituído com um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, e alquilsulfonilamino, em que:

o carbociclilo e heterociclilo opcionalmente estão substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em halo, alquilo, e oxo;

cada R^J é selecionado independentemente de entre o grupo consistindo em carbociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alcenilcarbonilamino, alcinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alceniloxicarbonilamino, alciniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alcenilsulfonilamino, alcinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alcenilsulfonilaminoimino, e alcinilsulfonilaminoimino, em que:

(a) a porção amino desses substituintes opcionalmente está substituída com um substituinte selecionado independentemente de entre o grupo consistindo em carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilcarbonilo, alcenilcarbonilo, alcinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquilo, e alquilsulfonilo, em que:

(1) a porção carbociclilo do carbociclilalquilo e a porção heterociclilo do heterociclilalquilo opcionalmente estão substituídas com um ou mais substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, carboxi, hidroxil, alquiloalquilo, alceniloalquilo, alciniloalquilo, halo, nitro, ciano, azido, oxo, e amino, e

(2) a porção amino do aminocarbonilalquilo opcionalmente está substituído com um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, e alcinilo,

(b) a porção alquilo, alcenilo, e alcinilo desses substituintes opcionalmente está substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxil, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, e ciano, em que:

o amino opcionalmente está substituído com um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alceniloxi, e alciniloxi, em que:

o alquilo opcionalmente está substituído com um ou mais hidroxil;

(c) as porções carbociclilo e heterociclilo desses substituintes opcionalmente estão substituídas com um ou mais substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, alcinilo, carboxi, hidroxil, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, halo, nitro, ciano, azido, e amino, em que:

o amino opcionalmente está substituído com um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, e alcinilo; e

cada R^k é selecionado independentemente de entre o grupo consistindo em aminossulfonil, alquilsulfonil, alcenilsulfonil, e alcinilsulfonil, em que:

(a) os alquilsulfonil, alcenilsulfonil, e alcinilsulfonil opcionalmente estão substituídos com um ou mais substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em carboxi, hidroxil, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminossulfonil, alquiloxicarbonilo, alceniloxicarbonilo, alciniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, alcinilcarboniloxi, alquiloxi, alceniloxi, alciniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, e aminocarbonil, em que:

os amino, aminossulfonil, e aminocarbonil opcionalmente estão substituídos com um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, e alcinilo; e

(b) o aminossulfonilo opcionalmente está substituído com um ou dois substituintes selecionados independentemente de entre o grupo consistindo em alquilo, alcenilo, e alcinilo.

2. Formulação da reivindicação **1**, em que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados de entre o grupo consistindo em inibidores do HCV e agentes anti-HIV.

3. Formulação da reivindicação **1**, em que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados de entre o grupo consistindo em inibidores da protease para o HCV e agentes anti-HIV.

4. Formulação da reivindicação **1**, em que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados de entre o grupo consistindo em inibidores do HCV.

5. Formulação da reivindicação **1**, em que o agente terapêutico adicional é ribavirina.

6. Produto compreendendo um ou mais compostos de fórmula **I-L0**, definido como na reivindicação **1**, ou seus sais e ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados de entre o grupo consistindo em agentes de interferão, ribavirina, inibidores do HCV, e agentes anti-HIV como uma preparação combinada para utilização simultânea, sequencial ou simultânea e sequencial na inibição da replicação de um vírus de ácido ribonucleico (ARN).

7. Produto da reivindicação **6**, em que o vírus de ARN é vírus da hepatite C (HCV).

8. Produto compreendendo um ou mais compostos de fórmula **I-L0**, como definidos na reivindicação **1**, ou seus sais e um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados de entre o grupo consistindo em agentes de interferão, ribavirina, inibidores do HCV, e agentes anti-HIV como uma preparação combinada para utilização simultânea, sequencial ou simultânea e sequencial no tratamento de hepatite C num mamífero com necessidade desse tratamento.

9. Produto de qualquer uma das reivindicações **6 a 8**, em que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados de entre o grupo consistindo em inibidores do HCV e agentes anti-HIV.

10. Produto de qualquer uma das reivindicações **6 a 8**, em que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados de entre o grupo consistindo em inibidores da protease para o HCV e agentes anti-HIV.

11. Produto de qualquer uma das reivindicações **6 a 8**, em que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são selecionados de entre o grupo consistindo em inibidores do HCV.

12. Produto de qualquer uma das reivindicações **6 a 8**, em que o agente terapêutico adicional é ribavirina.

13. Formulação da reivindicação 1 ou produto das reivindicações **6 e 8**, em que o composto de fórmula **I-L0** é N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida ou um seu sal.

14. Formulação ou produto da reivindicação **13**, em que o composto de fórmula **I-L0** é sal monossódico de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanossulfonamida.

Lisboa, 2016-11-30

Figura 1

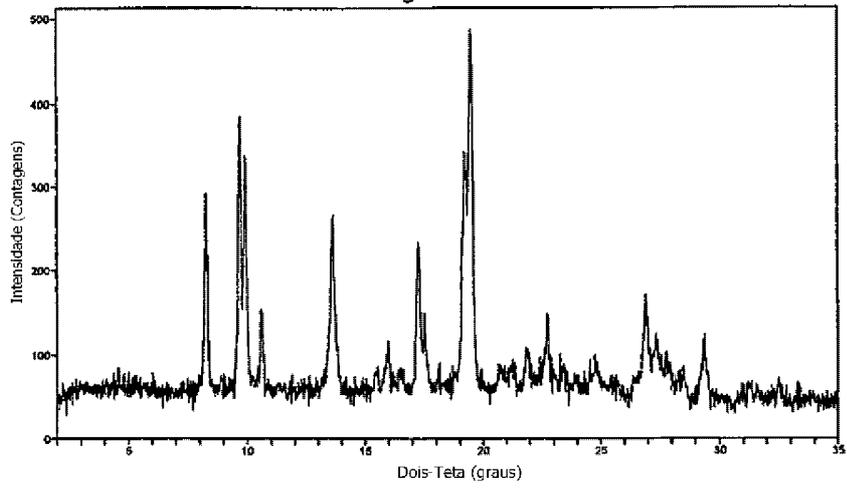


Figura 2

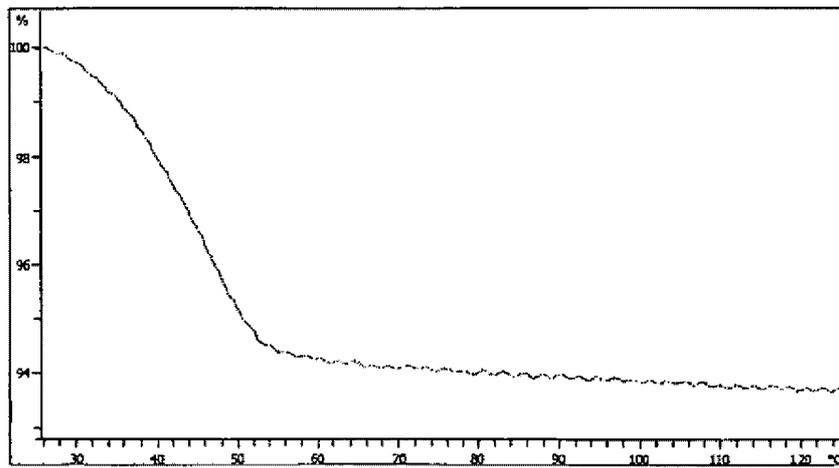


Figura 3

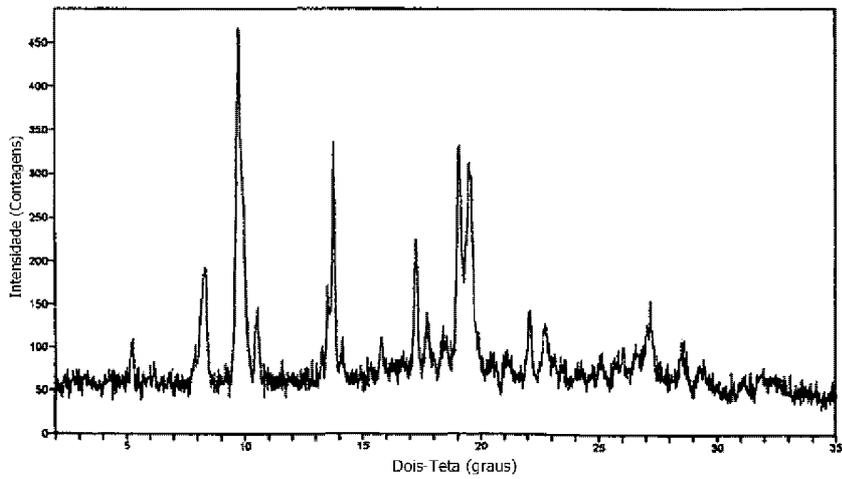


Figura 4

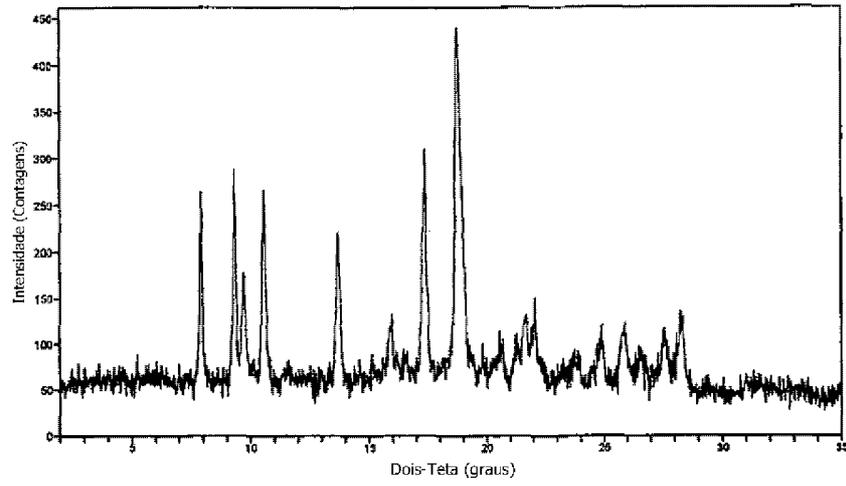


Figura 5

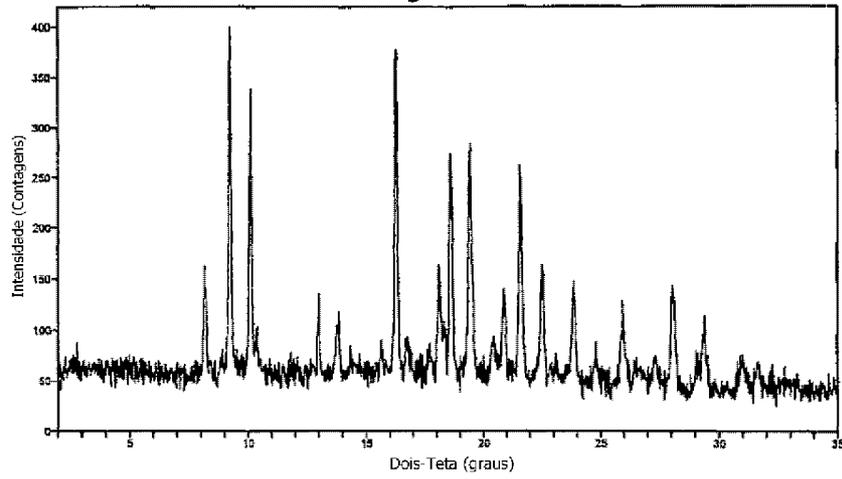


Figura 6

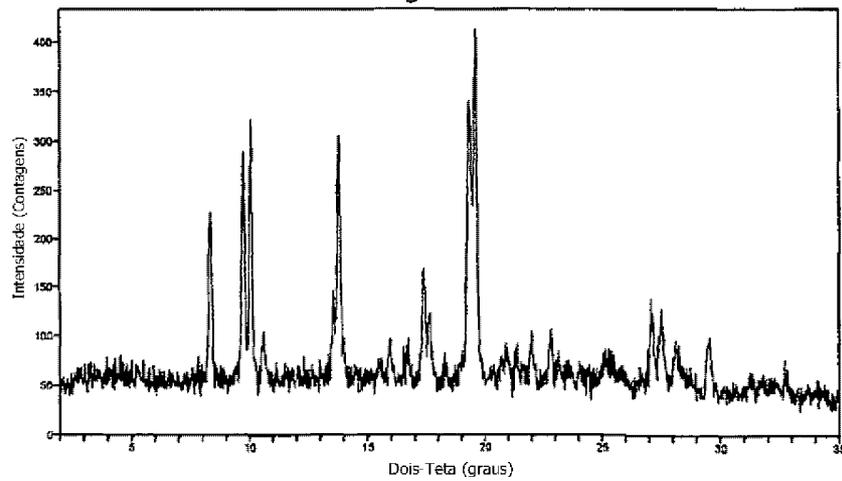


Figura 7

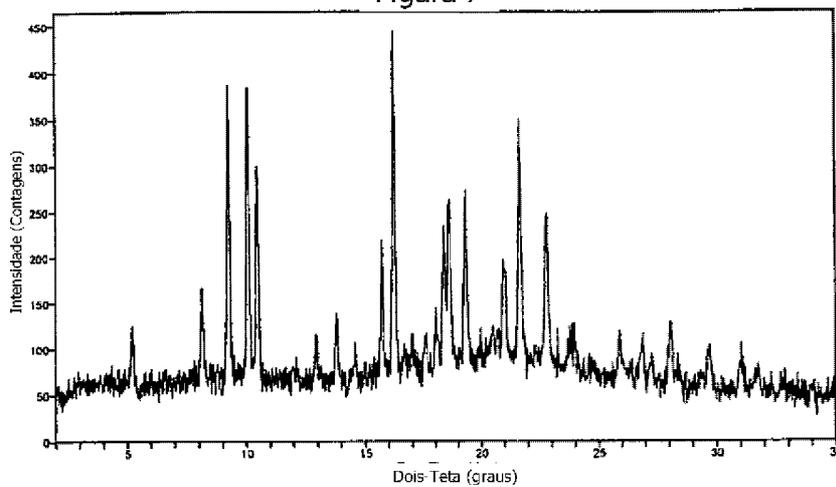


Figura 8

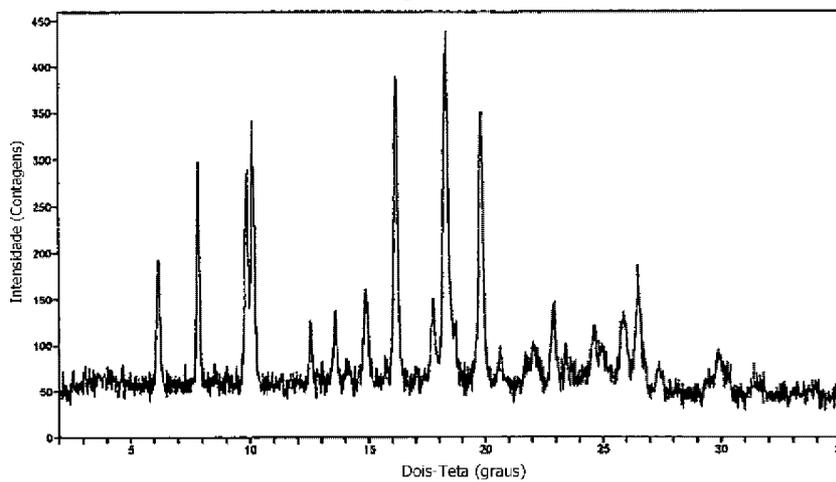


Figura 9

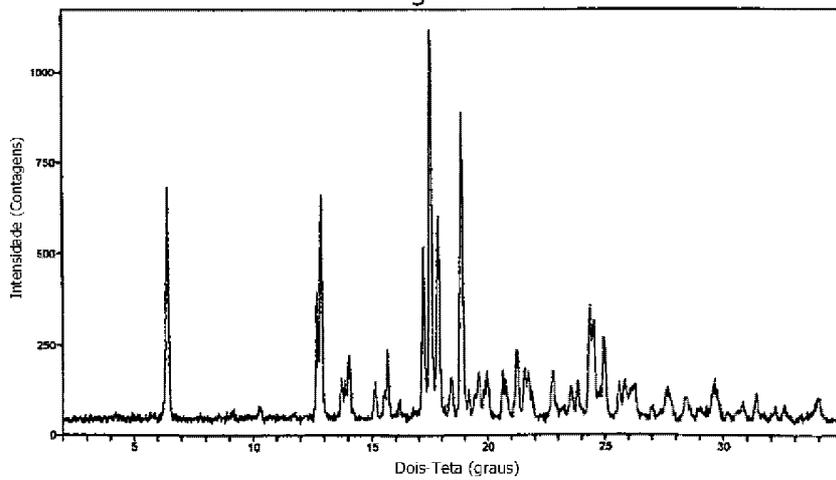


Figura 10

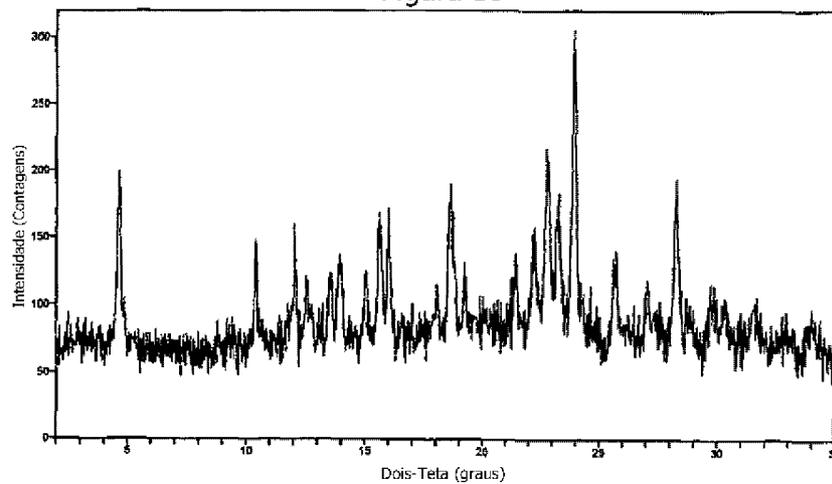


Figura 11

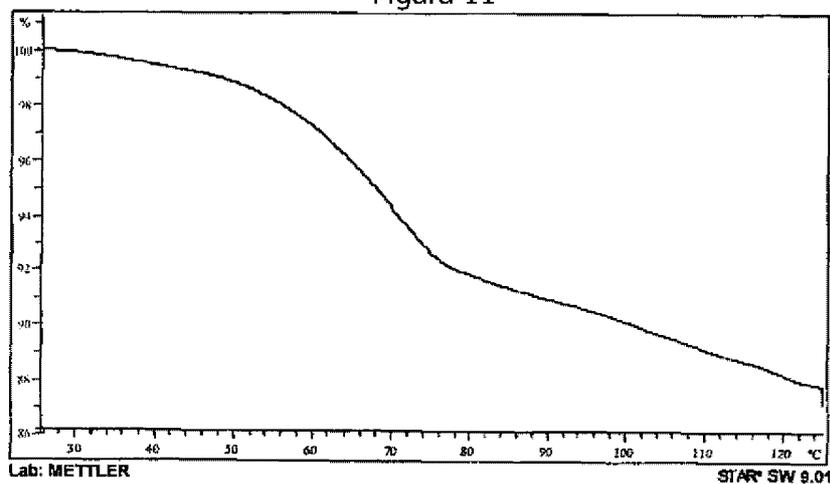


Figura 12

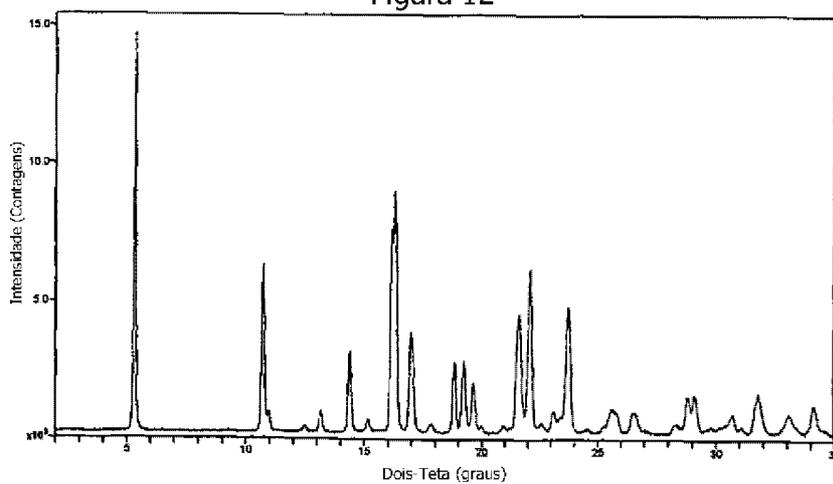


Figura 13

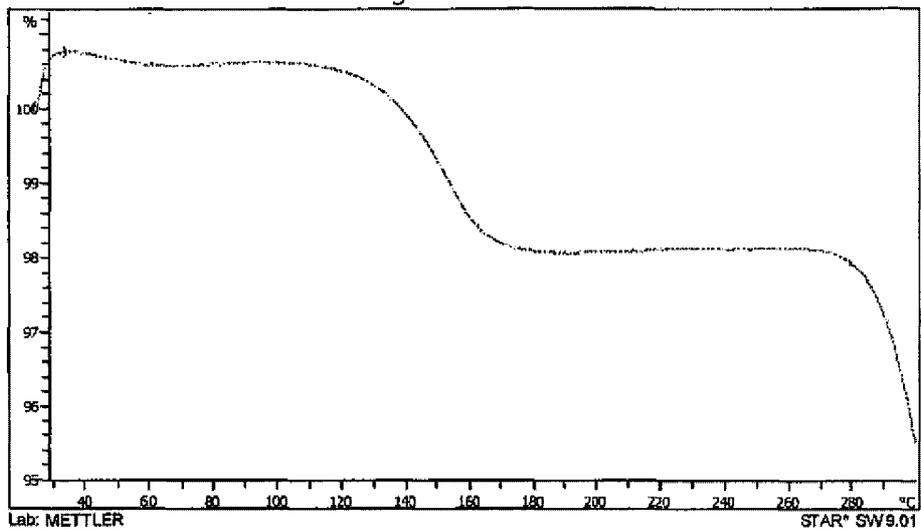


Figura 14

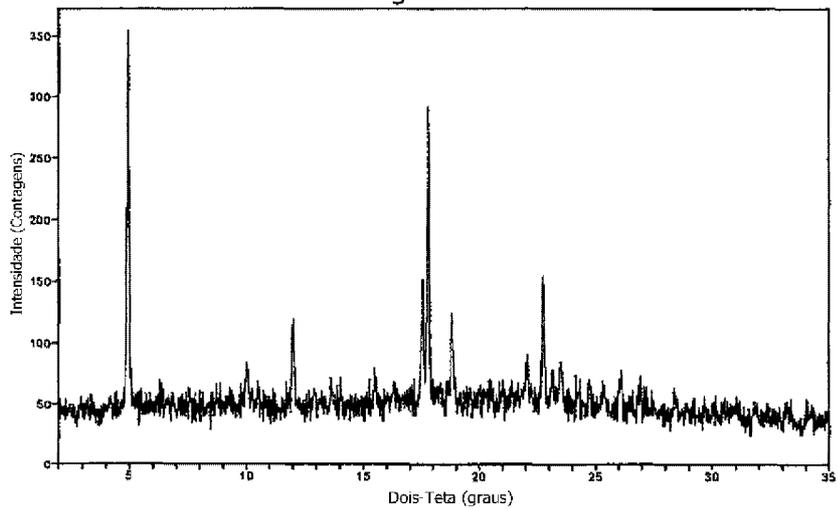


Figura 15

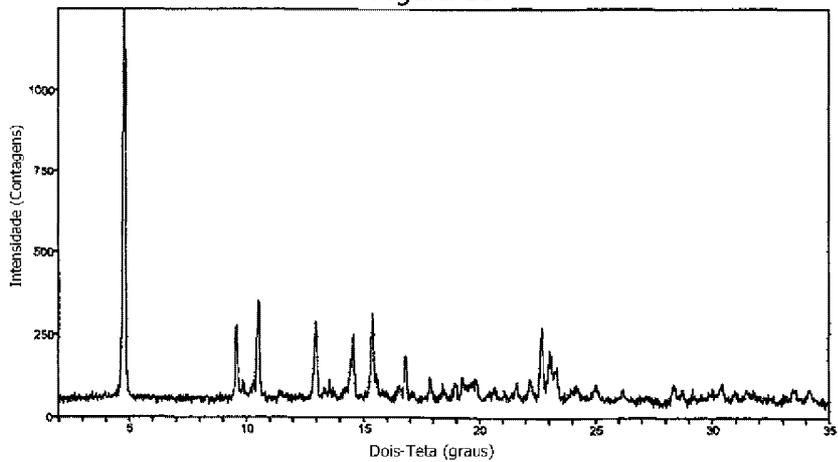


Figura 16

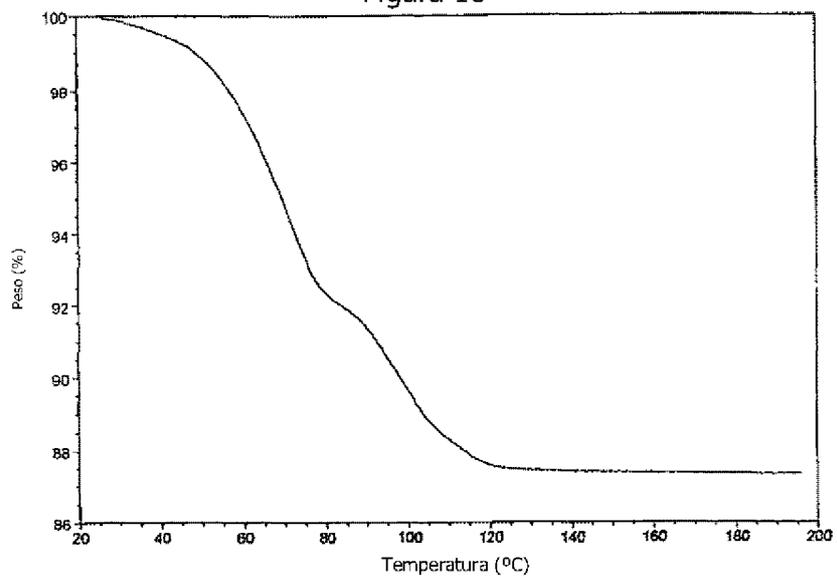


Figura 17

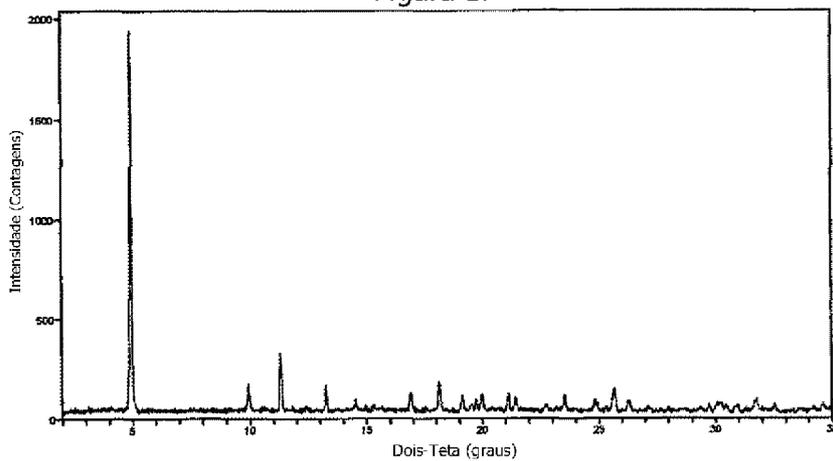


Figura 18

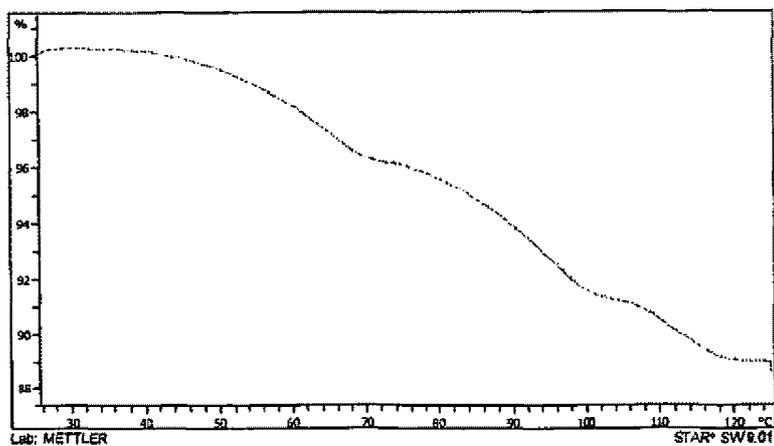


Figura 19

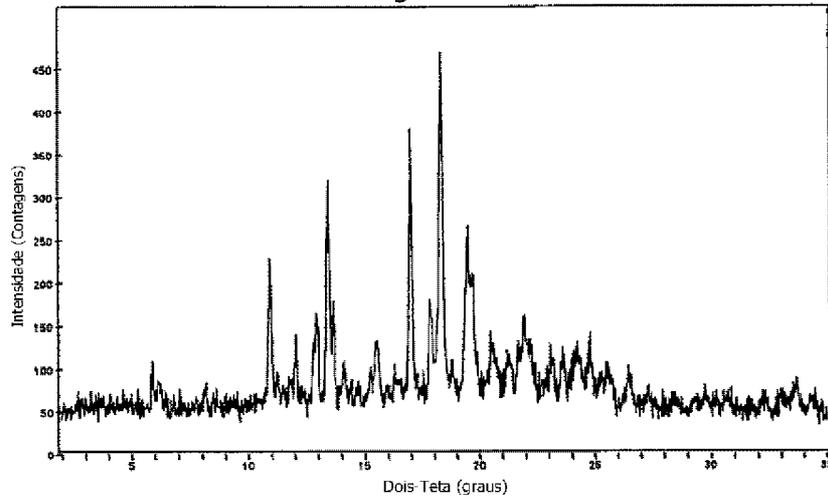


Figura 20

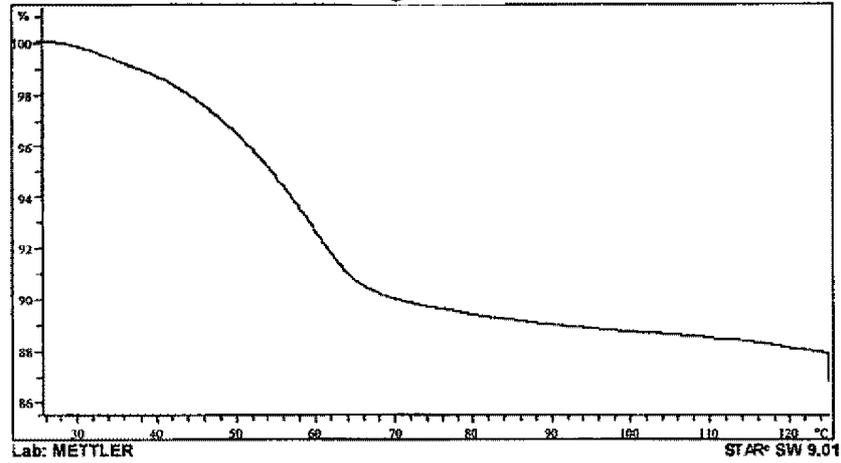


Figura 21

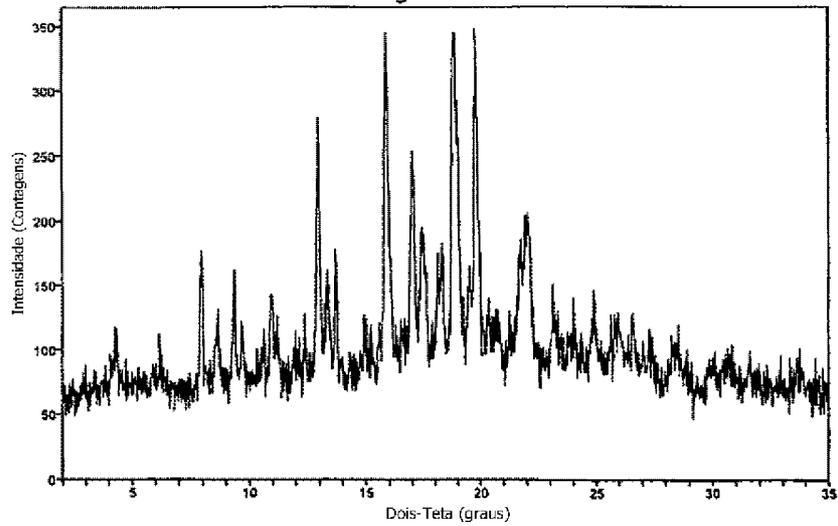


Figura 22

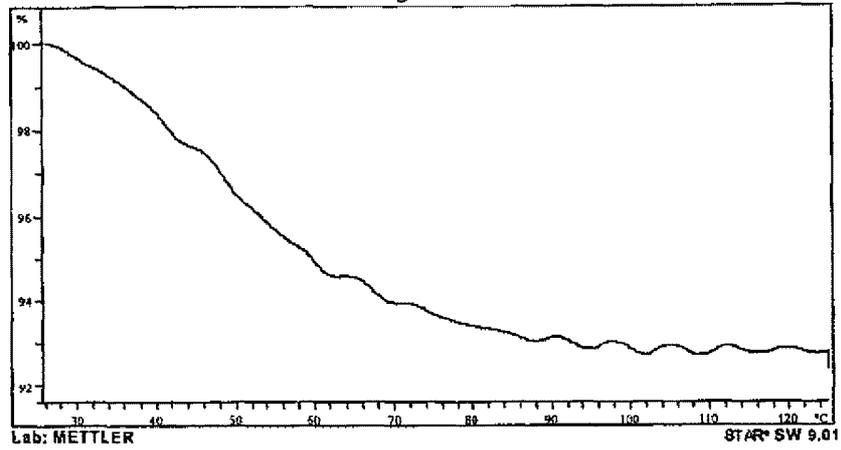


Figura 23

