

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

(21) **PI0620081-8 A2**

(22) Data de Depósito: 06/12/2006
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 405/12
C07D 409/12
A61K 31/4184
A61P 1/04

(54) **Título:** COMPOSTO DERIVADO DE BENZIMIDAZOL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) **Prioridade Unionista:** 19/12/2005 US 60/752,181,
23/05/2006 US 60/802,944

(73) **Titular(es):** Pfizer INC

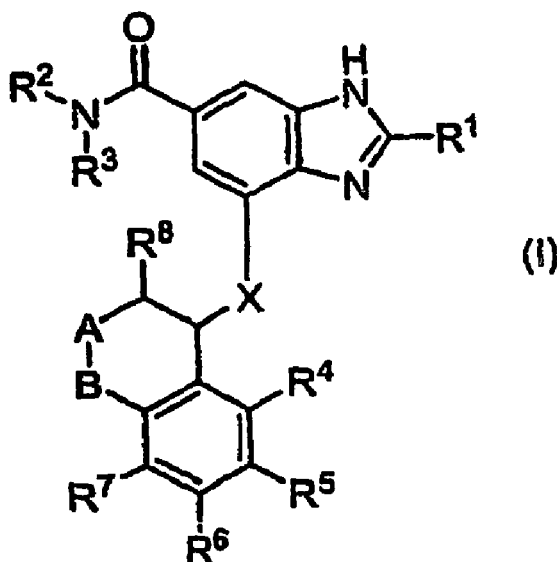
(72) **Inventor(es):** Hiroki Koike, Takeshi Hanazawa

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2006003605 de 06/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/072146de
28/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO DERIVADO DE BENZIMIDAZOL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. Esta invenção refere-se a compostos da Fórmula (1); ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que: A, B, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são cada qual como des- crito aqui ou um sal farmaceuticamente aceitável, e composições contendo tais compostos e o uso de tais compostos no tratamento de uma condição mediada por atividade antagonística de bomba de ácido tal como, porém não limitado a, doença gastrointestinal, doença gastroesofágica, doença de refluxo gastroesofágico (GERD), úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras induzidas por NSAID, gastrite, infecção por *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, Síndrome Zollinger-Ellison, doença do refluxo não erosivo (NERD), dor visceral, azia, náusea, esofagite, disfagia, hipersalivação, distúrbio das vias aéreas ou asma.



Pt - 0620081-2
Pt - 020090035823
Data - 11/04/09

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO DERIVADO DE BENZIMIDAZOL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

Antecedentes da Invenção

Esta invenção refere-se aos derivados de benzimidazol substituído por cromano. Estes compostos têm atividade inibidora de bomba de ácido seletivo. A presente invenção também refere-se a uma composição farmacêutica, método de tratamento e uso, compreendendo os derivados acima para o tratamento de condições de doença mediada atividade de modulação de bomba de ácido; em particular atividade inibidora de bomba de ácido.

Foi bem estabelecido que os inibidores de bomba de próton (PPIs) são pró-fármacos que suportam uma redistribuição química catalisada por ácido que os permite inibir H^+/K^+ -ATPase ligante-se covalentemente a seus resíduos de cisteína (Sachs, G. e outro, *Digestive Diseases e Sciences*, 1995, 40, 3S-23S; Sachs e outro, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1995, 35, 277-305). Entretanto, diferente de PPIs, os antagonistas de bomba de ácido inibem a secreção de ácido por meio de inibição competitiva de potássio reversível de H^+/K^+ -ATPase. SCH28080 é um de tais inibidores reversíveis e foi extensivamente estudado. Outros agentes mais novos (revaprazan, soraprazan, AZD-0865 e CS-526) têm entrado em exames clínicos confirmando sua eficácia em seres humanos (Pope, A.; Parsons, M., *Trends em Pharmacological Sciences*, 1993, 14, 323-5; Vakil, N., *Alimentary Pharmacology e Therapeutics*, 2004, 19, 1041-1049). Em geral, antagonistas de bomba de ácido são descobertos ser úteis para o tratamento de uma variedade de doenças, incluindo doença gastrointestinal, doença gastroesofágica, doença de refluxo gastroesofágico (GERD), doença do refluxo laringofaríngeo, úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras induzidas por fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAID), gastrite, infecção por *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, síndrome Zollinger-Ellison, doença do refluxo não erosivo (NERD), dor visceral, câncer, azia, náusea, esofagite, disfagia, hipersalivação, distúrbio das vias aéreas ou asma (a seguir, referido como "Doenças APA "; Kiljander, Toni O, *American Journal of Medicine*, 2003, 115 (Suppl. 3A), 65S-71S; Ki-Baik Hahm e outro, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2006,

38, (1), 1-8.).

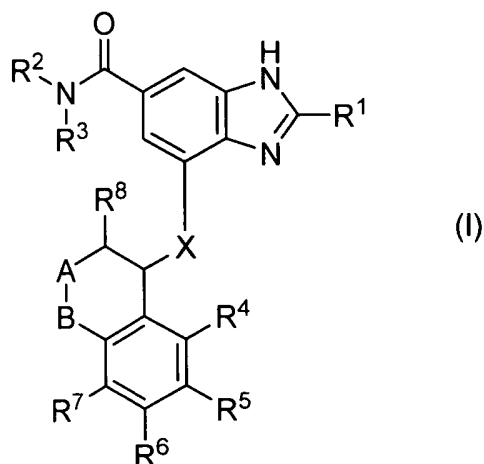
WO04/054984 refere-se a alguns compostos, tais como derivados de benzimidazol de indan-1-il-óxi, como antagonistas de bomba de ácido.

Existe uma necessidade de fornecer novos antagonistas de bomba de ácido que são bons candidatos de fármacos e tratam necessidades inconvenientes por PPIs para tratamento de doenças. Em particular, compostos que são preferidos devem ligar-se potencialmente à bomba de ácido embora mostrando pouca afinidade com outros receptores e mostram atividade funcional como inibidores de secreção de ácido no estômago. Eles devem ser bem absorvidos do trato gastrointestinal, ser metabolicamente estáveis e possuir propriedades farmacocinéticas favoráveis. Eles devem ser não-tóxicos. Além disso, o candidato de fármaco ideal existirá em uma forma física que é estável, não higroscópica e facilmente formulada.

Sumário da Invenção

Nesta invenção, foi recentemente descoberto que a nova classe de compostos tendo uma estrutura de benzimidazol substituída com uma porção cromano mostra atividade inibidora de bomba de ácido e propriedades favoráveis como candidatos de fármaco, e desse modo, úteis para o tratamento de condições de doença mediada por atividade inibidora de bomba de ácido tal como Doenças APA.

A presente invenção fornece um composto das seguintes Fórmulas (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou pró-fármaco deste, em

que;

-A-B- representa -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- ou -CH₂-S-;

X representa um átomo de oxigênio ou NH;

R¹ representa um grupo C₁-C₆ alquila sendo não-substituído ou
5 substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi e um grupo C₁-C₆ alcóxi;

R² e R³ independentemente representam um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₃-C₇ cicloalquila ou um grupo heteroarila, o referido grupo C₁-C₆ alquila, o referido grupo C₃-C₇ cicloalquila e o referido
10 grupo heteroarila sendo não-substituídos ou substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₃-C₇ cicloalquila, um grupo amino, um C₁-C₆ alquilamino, e um grupo di(C₁-C₆ alquil) Zamino; ou R² e R³ tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual
15 eles são ligados formam um grupo heterocíclico de 4 a 6 membros sendo não-substituído ou substituído com 1 a 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ acila e um grupo hidróxi-C₁-C₆ alquila;

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ independentemente representam um átomo de
20 hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila ou um grupo C₁-C₆ alcóxi; e

R⁸ representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi ou um grupo C₁-C₆ alcóxi.

Além disso, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, cada qual como descrito aqui, juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável para o referido composto.
25

Além disso, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, cada qual como descrito aqui, também compreendendo outro(s) agente(s) farmacologicamente ativo(s).
30

Além disso, a presente invenção fornece um método de trata-

mento de uma condição mediada por atividade inibidora de bomba de ácido, em um paciente mamífero, que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, cada qual como descrito aqui.

Exemplos de condições mediadas por atividade inibidora de bomba de ácido incluem, porém não estão limitados a, Doenças de APA.

Além disso, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, cada qual como descrito aqui, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição mediada por atividade inibidora de bomba de ácido.

Preferivelmente, a presente invenção também fornece o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, cada qual como descrito aqui, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças selecionadas de doenças de APA.

Os compostos da presente invenção podem mostrar boa biodisponibilidade, menos toxicidade, boa absorção, boa distribuição, meia-vida boa, boa solubilidade, menos afinidade de ligação de proteína diferente da bomba de ácido, menos interação fármaco-fármaco, e boa estabilidade metabólica.

Descrição Detalhada da Invenção

Nos compostos da presente invenção:

Onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 ou R^8 é um grupo C_1 - C_6 alquila, ou os substituintes do grupo heterocíclico de 4 a 6 membros são um grupo C_1 - C_6 alquila, este grupo C_1 - C_6 alquila pode ser um grupo de cadeia linear ou ramificada tendo um a seis átomos de carbono, e exemplos incluem, porém não estão limitados a, uma metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, *terc*-butila, pentila, 1-etilpropila e hexila. Destes, C_1 - C_3 alquila é a preferida; metila é a mais preferida para R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 e C_1 - C_3 alquila é preferida para R^2 ; metila e etila são mais preferidas para R^2 .

Onde R^2 ou R^3 é um grupo C_3 - C_7 cicloalquila, ou os substituintes de R^2 ou R^3 são um grupo C_3 - C_7 cicloalquila, este representa um grupo ci-

cicloalquila tendo três a sete átomos de carbono, e exemplos incluem um grupo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila. Destes, C₃-C₅ cicloalquila é preferida; ciclopropila é mais preferida.

Onde R² ou R³ é um grupo heteroarila, este representa anel de 5 a 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O e S, e exemplos incluem, porém não limitado a, 2-tienila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 2-furila, 2-oxazolila, 1-pirazolila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirazinila e 2-pirimidinila. Destes, grupo heteroarila contendo pelo menos um átomo de nitrogênio é preferido; 1-pirazolila e 2-piridila são mais preferidos.

Onde R² e R³ tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam a grupo heterocíclico de 4 a 6 membros, este grupo heterocíclico de 4 a 6 membros representa um grupo heterocíclico saturado tendo três a cinco átomos de anel selecionados de átomo de carbono, átomo de nitrogênio, átomo de enxofre e átomo de oxigênio diferente do referido átomo de nitrogênio, e exemplos incluem, porém não estão limitados a, uma azetidinila, pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidila, piperazinila, morfolino, tiomorfolino. Destes, azetidinila, pirrolidinila, morfolino e piperazinila são preferidos; pirrolidinila é mais preferida.

Onde o substituinte do grupo heterocíclico de 4 a 6 membros é um grupo hidróxi-C₁-C₆ alquila, este representa o referido grupo C₁-C₆ alquila substituído com um grupo hidróxi, e exemplos incluem, porém não estão limitados a, um grupo hidroximetila, 2-hidroxietila, 1-hidroxietil 3-hidroxipropila, 2-hidroxipropila, 2-hidróxi-1-metiletila, 4-hidroxibutila, 3-hidroxibutila, 2-hidroxibutila, 3-hidróxi-2-metilpropila, 3-hidróxi-1-metilpropila, 5-hidroxipentila e 6-hidroxiehexila. Destes, hidróxi-C₁-C₃ alquila é preferida; hidroximetila é mais preferida.

Onde os substituintes do grupo heterocíclico de 4 a 6 membros são um grupo C₁-C₆ acila, este representa um grupo carbonila substituído com o referido grupo C₁-C₆ alquila, e exemplos incluem, porém não estão limitados a, um grupo formila, acetila, propionila, butirila, pentanoíla e hexanoíla. Destes, acetila é preferida.

Onde R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ ou os substituintes de R¹, R² e R³ são

um grupo C₁-C₆ alcóxi, este representa o átomo de oxigênio substituído com o referido grupo C₁-C₆ alquila, e exemplos incluem, porém não estão limitados a, metóxi, etóxi, propilóxi, isopropilóxi, *n*-butóxi, isobutóxi, *sec*-butóxi e *terc*-butóxi, pentilóxi e hexilóxi. Destes, C₁-C₃ alcóxi é preferido; metóxi é mais é preferido.

Onde os substituintes de R² ou R³ são um grupo C₁-C₆ alquilamino, este grupo C₁-C₆ alquilamino representa um grupo amino substituído com o referido grupo C₁-C₆ alquila. Exemplos incluem, porém não estão limitados a, um metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, *sec*-butilamino, *terc*-butilamino, *n*-pentilamino, *n*-hexilamino. Destes, C₁-C₃ alquilamino é preferido; metilamino é mais é preferido.

Onde os substituintes de R² ou R³ são um di(C₁-C₆ alquil)amino, este grupo di(C₁-C₆ alquil)amino representa um grupo amino substituído com dos referidos grupos C₁-C₆ alquila. Exemplos incluem, porém não estão limitados a, um dimetilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, dipentilamino, diexilamino e *N,N*-di(1-metilpropil)amino. Destes, di(C₁-C₃)alquilamino é preferido; dimetilamino e dietilamino são mais são preferidos.

Onde R⁴, R⁵, R⁶ ou R⁷, ou os substituintes de R² ou R³ são um átomo de halogênio, este pode ser um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Destes, flúor é preferido.

Onde -A-B- é -O-CH₂- ou -S-CH₂-, -A- corresponde -O- ou -S- e -B- corresponde -CH₂-.

Onde -A-B- é -CH₂-O- ou -CH₂-S -, -A- corresponde -CH₂- e -B- corresponde -O- ou -S-.

Os termos "**tratar**" e "**tratamento**", como usados aqui, referem-se a tratamento curativo, paliativo e profilático, incluindo reverter, aliviar, inibir o processo de, ou prevenir o distúrbio ou condição aos quais tais termos aplicam-se, ou um ou mais sintomas de tal distúrbio ou condição.

A classe preferida de compostos da presente invenção, são aqueles compostos de Fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes, cada qual como descrito aqui, em que:

- (a) -A-B- é -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- ou -CH₂-S-;
- (b) -A-B- é -O-CH₂-, ou -CH₂-O-;
- (c) -A-B- é -CH₂-O-;
- (d) X é um átomo de oxigênio ou NH;
- 5 (e) X é um átomo de oxigênio;
- (f) R¹ é um grupo C₁-C₆ alquila sendo não-substituído ou substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi e um grupo C₁-C₆ alcóxi;
- (g) R¹ é um grupo C₁-C₆ alquila;
- 10 (h) R¹ é um grupo metila;
- (i) R² é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₃-C₇ cicloalquila ou um grupo heteroarila, o referido grupo C₁-C₆ alquila, o referido grupo C₃-C₇ cicloalquila e o referido grupo heteroarila sendo não-substituídos ou substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente
- 15 selecionados do grupo consistindo em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₃-C₇ cicloalquila, um grupo amino, um grupo C₁-C₆ alquilamino, e um grupo di(C₁-C₆ alquil)amino;
- (j) R² é um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila sendo não-substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes independentemente
- 20 selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi e um grupo di(C₁-C₆ alquil)amino;
- (k) R² é um grupo C₁-C₃ alquila sendo não-substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi e um grupo C₁-C₃ alcóxi;
- 25 (l) R² é um grupo metila ou grupo etila, o referido grupo metila e o referido grupo etila sendo não-substituídos ou substituídos com um substituinte selecionado do grupo consistindo em um grupo hidróxi e um grupo metóxi;
- (m) R³ é um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₃-C₇ cicloalquila ou um grupo heteroarila, o referido grupo C₁-C₆ alquila, o referido grupo C₃-C₇ cicloalquila e o referido grupo heteroarila sendo não-substituídos ou substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente
- 30

selecionados do grupo consistindo em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₃-C₇ cicloalquila, um grupo amino, um grupo C₁-C₆ alquilamino, e um grupo di(C₁-C₆ alquil)amino;

(n) R³ é um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila;

5 (o) R³ é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila;

(p) R² e R³ tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um grupo heterocíclico de 4 a 6 membros sendo não-substituído ou substituído com 1 a 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo
10 C₁-C₆ acila e um grupo hidróxi-C₁-C₆ alquila;

(q) R² e R³ tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um grupo azetidínica, um grupo pirrolidinila, um grupo piperazinila ou um grupo morfolino, o referido grupo azetidínica, o referido grupo pirrolidinila, o referido grupo piperazinila e o referido grupo morfolino sendo não-substituídos ou substituídos com 1 a 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ acila e um grupo hidróxi-C₁-C₆ alquila;
15

(r) R² e R³ tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um grupo pirrolidinila sendo não-substituído ou substituído com um substituinte selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi e um grupo hidróxi-C₁-C₃ alquila;
20

(s) R⁴ é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila ou um grupo C₁-C₆ alcóxi;

(t) R⁴ é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou
25 um grupo C₁-C₆ alquila;

(u) R⁴ é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C₁-C₃ alquila;

(v) R⁴ é um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um grupo metila;

30 (w) R⁵ é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila ou um grupo C₁-C₆ alcóxi;

(x) R⁵ é um átomo de hidrogênio;

(y) R^6 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_1-C_6 alcóxi;

(z) R^6 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

(aa) R^6 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de flúor ou um
5 átomo de cloro;

(bb) R^7 é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_1-C_6 alcóxi;

(cc) R^7 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

(dd) R^7 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de flúor ou um
10 átomo de cloro;

(ee) R^8 é um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi ou um grupo C_1-C_6 alcóxi;

(ff) R^8 é um átomo de hidrogênio ou um grupo hidróxi; e

(gg) R^8 é um átomo de hidrogênio.

15 Destas classes de compostos, qualquer combinação entre (a) a (gg) é também preferida.

Compostos são preferidos da presente invenção são aqueles compostos de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, cada qual como descrito aqui, em que:

20 (A) $-A-B-$ é $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-O-$ ou $-CH_2-S-$; X é um átomo de oxigênio; R^1 é um grupo C_1-C_6 alquila sendo não-substituído ou substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi e um grupo C_1-C_6 alcóxi; R^2 e R^3 são independentemente um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_7 cicloalquila, o
25 referido grupo C_1-C_6 alquila e o referido grupo C_3-C_7 cicloalquila sendo não-substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_3-C_7 cicloalquila e um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino; ou R^2 e R^3 tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao
30 qual eles são ligados formam um grupo azetidinila, um grupo pirrolidinila, um grupo piperazinila ou um grupo morfolino, o referido grupo azetidinila, o referido grupo pirrolidinila, o referido grupo piperazinila e o referido grupo morfo-

lino sendo não-substituído ou substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ acila e um grupo hidróxi-C₁-C₆ alquila; R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila; e R⁸ é um átomo de hidrogênio;

(B) -A-B- é -O-CH₂- ou -CH₂-O-; X é um átomo de oxigênio; R¹ é um grupo C₁-C₆ alquila; R² e R³ são independentemente um grupo C₁-C₆ alquila sendo não-substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi e um grupo C₁-C₆ alcóxi e; ou R² e R³ tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um grupo pirrolidinila sendo não-substituído ou substituído com um substituinte selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila e um grupo hidróxi-C₁-C₆ alquila; R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila; e R⁸ é um átomo de hidrogênio;

(C) -A-B- é -CH₂-O-; X é um átomo de oxigênio; R¹ é um grupo C₁-C₆ alquila; R² e R³ são independentemente um grupo C₁-C₆ alquila; ou R² e R³ tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um grupo pirrolidinila; R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila; e R⁸ é um átomo de hidrogênio;

(D) -A-B- é -CH₂-O-; X é um átomo de oxigênio; R¹ é um grupo C₁-C₆ alquila; R² e R³ são independentemente um grupo C₁-C₆ alquila; ou R² e R³ tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um grupo pirrolidinila; R⁴, R⁶ e R⁷ são independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila; e R⁵ e R⁸ são um átomo de hidrogênio;

(E) -A-B- é -CH₂-O-; X é um átomo de oxigênio; R¹ é um grupo C₁-C₆ alquila; R² e R³ são independentemente um grupo C₁-C₆ alquila; R⁴, R⁶ e R⁷ são independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila; e R⁵ e R⁸ são um átomo de hidrogênio.

Uma modalidade da invenção fornece um composto selecionado do grupo consistindo em:

4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida;

5 4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1*H*-benzimidazol;

4-[(5-fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

10 Outra modalidade da invenção fornece um composto selecionado do grupo consistindo em:

(-)-4-[(4*S*)-5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida;

(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1*H*-benzimidazol;

(-)-4-[(5-fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Sais farmaceuticamente aceitáveis de um composto de Fórmula

20 (I) incluem os sais de adição ácidos e sais de base (incluindo dissais) deste.

Sais de adição ácidos são formados a partir dos ácidos que formam sais não-tóxicos. Exemplos incluem os sais de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gliceptato, gliconato, glicuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto, bromidrato/brometo, iodidrato/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrogênio /fosfato de diidrogênio, pirogliamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartarato, tosilato, trifluoroacetato e xinofoato.

Os sais de adição de base incluem sais de metal de álcali, por exemplo, sais de lítio, sais de sódio e sais de potássio; sais de metal alcali-

no-terroso, por exemplo, sais de cálcio e sais de magnésio; sais de amônio; sais de base orgânica, por exemplo, sais de trietilamina, sais de diisopropilamina e sais de cicloexilamina; e similares. Sais que são preferidos são os sais de metal de álcali e os sais mais preferidos são os sais de sódio.

5 Para uma revisão em sais adequados, veja "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, 2002). Um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I) pode ser facilmente preparado misturando-se juntamente soluções do composto de Fórmula (I) e uma base ou ácido dese-
10 jado, como apropriado. O sal pode precipitar da solução e ser coletado por filtragem ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização no sal pode variar de completamente ionizado a por pouco não ionizado.

 Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula
15 (I) destes incluem tanto formas não solvadas quanto solvadas. O termo "solvato" é usado aqui para descrever um complexo molecular compreendendo um composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando o referido solvente é água.

20 Solvatos farmaceuticamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem hidratos e solvatos em que o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, por exemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

 Incluídos no escopo da invenção estão os complexos tais como clatrados, complexos de inclusão fármaco-hospedeiro em que, ao contrário
25 dos solvatos acima mencionados, o fármaco e hospedeiro estão presentes em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas. Também incluídos estão os complexos do fármaco contendo dois ou mais componentes orgânicos ou inorgânicos que podem estar em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas. Os complexos resultantes podem ser ionizados,
30 parcialmente ionizados, ou não ionizados. Para uma revisão de tais complexos, veja J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (Agosto de 1975).

Os compostos de Fórmula (I) podem existir em uma ou mais

formas cristalinas. Estes polimorfos, incluindo misturas destes estão também incluídos no escopo da presente invenção.

Os compostos de Fórmula (I) contendo um ou mais átomos de carbonos assimétricos podem existir como dois ou mais estereoisômeros.

5 Incluídos no escopo da presente invenção estão todos os estereoisômeros dos compostos de Fórmula (I), incluindo compostos exibindo mais do que um tipo de isomerismos, e misturas de um ou mais destes.

 A presente invenção inclui todos os compostos isotopicamente rotulados farmaceuticamente aceitáveis de Fórmula (I) em que um ou mais
10 átomos são substituídos por átomos tendo o mesmo número atômico, porém uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa encontrado na natureza.

 Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, tal como ^2H e ^3H , carbono, tal
15 como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , iodo, tal como ^{123}I e ^{125}I , nitrogênio, tal como ^{13}N e ^{15}N , oxigênio, tal como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , e enxofre, tal como ^{35}S .

 Certos compostos isotopicamente rotulados de Fórmula (I), por exemplo, aqueles incorporando um isótopo radioativo, são úteis em estudos
20 de distribuição de tecido de fármaco e/ou substrato. O trício de isótopos radioativos, isto é, ^3H , e carbono-14, isto é, ^{14}C , são particularmente úteis para este propósito em vista de sua facilidade de incorporação e métodos prontos de detecção.

 A substituição com isótopos mais pesados tal como deutério, isto
25 é, ^2H , pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultante de maior estabilidade metabólica, por exemplo, requerimentos de dosagem reduzida ou meia-vida in vivo aumentada, e, portanto, pode ser preferida em algumas circunstâncias.

 A substituição com isótopos emissores de positron, tal como ^{11}C ,
30 ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , pode ser útil em estudos de Topografia por Emissão de Positron (PET) para examinar a ocupação de receptor de substrato.

 Compostos isotopicamente rotulados de Fórmula (I) podem ge-

ralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica ou por processo análogo àqueles descritos nos exemplos acompanhantes e preparações usando reagentes isotopicamente rotulados apropriados no lugar do reagente não rotulado previamente empregado.

5 Também no escopo da invenção estão os assim chamados "pró-fármacos" dos compostos de Fórmula (I). Desse modo, certos derivados de compostos de Fórmula (I) que podem ter pequena ou nenhuma atividade farmacológica em si podem, quando administrados dentro ou sobre o corpo, ser convertidos nos compostos de Fórmula (I) tendo a atividade desejada, por exemplo, por clivagem hidrolítica. Tais derivados são referidos como "pró-fármacos". Outra informação sobre o uso de pró-fármacos pode ser encontrada em *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) e *Bioreversible Carriers em fármaco Design*, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

15 Pró-fármacos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidos substituindo-se funcionalidades apropriadas presentes nos compostos de Fórmula (I) com certas porções conhecidas por aqueles versados na técnica como 'pró-porções' como descrito, por exemplo, em *Design of Pró-fármacos* by H Bundgaard (Elsevier, 1985). Alguns exemplos de pró-fármacos de acordo com a invenção incluem:

(i) onde os compostos de Fórmula (I) contêm uma funcionalidade de álcool (-OH), compostos em que o grupo hidróxi é substituído com uma porção convertível *in vivo* no grupo hidróxi. A referida porção convertível *in vivo* no grupo hidróxi significa uma porção transformável *in vivo* em um grupo hidroxila, por exemplo, hidrólise e/ou por uma enzima, por exemplo, uma esterase. Exemplos da referida porção incluem, porém não estão limitados a, grupos éster e éter que podem ser facilmente hidrolisados *in vivo*. Preferidas são as porções substituídas pelo hidrogênio do grupo hidróxi com aciloxialquila, 1-(alcoxicarbonilóxi)alquila, ftalidila e aciloxialquiloxicarbonila tal como pivaloiloximetiloxicarbonila.

(ii) onde composto da Fórmula (I) contém um grupo amino, um derivado amida preparado reagindo-se com um haleto de ácido ou um ani-

drido de ácido adequado é exemplificado como um pró-fármaco. Um derivado de amida particularmente é preferido como um pró-fármaco é $\text{-NHCO(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_3$, $\text{-NHCOCH(NH}_2\text{)CH}_3$ ou similares.

5 Outros exemplos de substituição dos grupos de acordo com os exemplos anteriores e exemplos de outros tipos de pró-fármaco podem ser encontrados nas referências acima mencionadas.

Todos dos compostos da Fórmula (I) podem ser preparados pelos procedimentos descritos nos métodos gerais representados abaixo ou pelos métodos descritos na Seção de exemplos e na Seção de Preparações,
10 ou por modificações de rotina destes. A presente invenção também abrange qualquer um ou mais destes processos para a preparação dos compostos de Fórmula (I), além de qualquer um dos novos intermediários usados aqui.

Síntese Geral

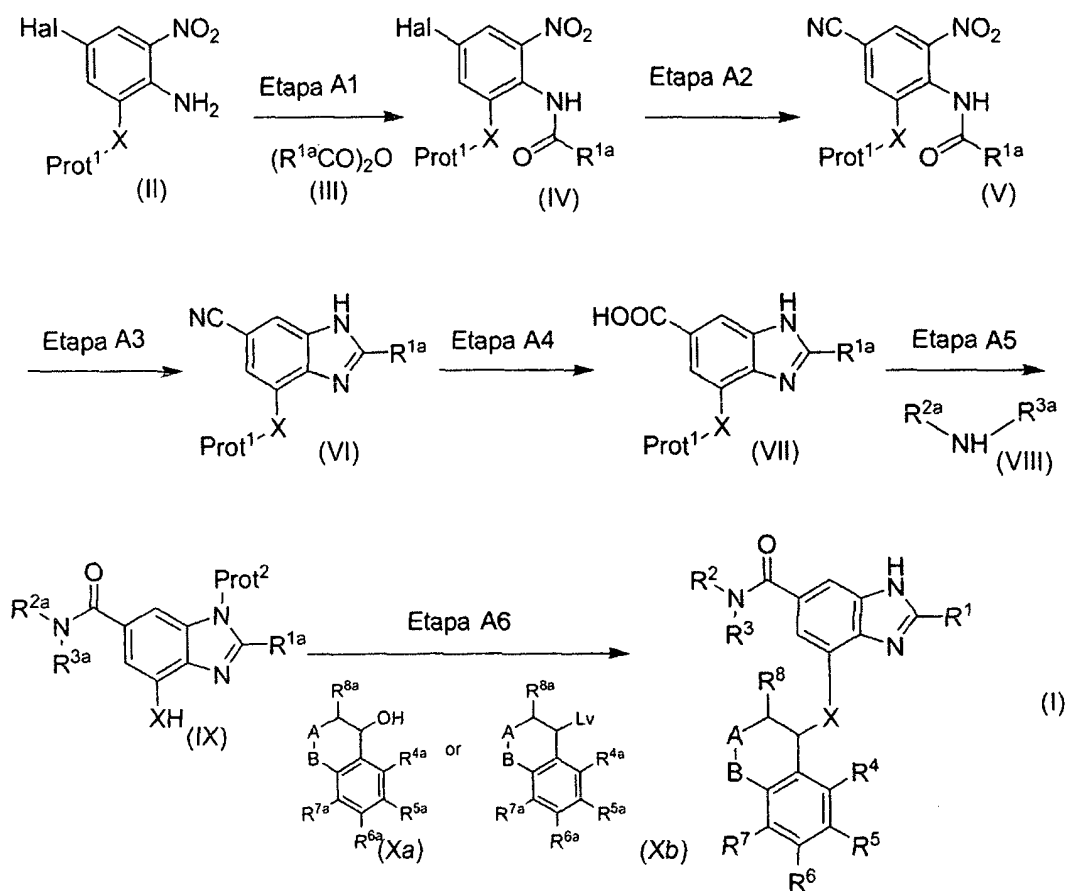
Os compostos da presente invenção podem ser preparados por
15 uma variedade de processos bem conhecidos para a preparação de compostos deste tipo, por exemplo, como mostrado no seguinte Método A a B.

Todos os materiais de partida nas seguintes sínteses gerais podem ser comercialmente disponíveis ou obtidos pelos seguintes Métodos C a D ou métodos convencionais conhecidos por aqueles versados na técnica, tal
20 como WO 2000078751 e WO 2004054984 e as descrições dos quais são incorporadas aqui por referência.

Método A

Este ilustra a preparação de compostos de Fórmula (I).

Esquema de Reação A



No Esquema de Reação A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, A e B são cada qual como definido acima; Hal é um átomo de halogênio, preferi-

5 velmente um átomo de bromo; Prot¹ é um grupo de proteção de hidróxi ou um grupo de proteção de amino; Prot² é um grupo de proteção de nitrogênio; Lv é um grupo de partida; R^{1a} é R¹ como definido acima ou R¹ em que o grupo hidróxi é protegido por um grupo de proteção de hidróxi; R^{2a} é R² como

10 definido acima, R² em que o grupo hidróxi é protegido por um grupo de proteção de hidróxi, ou R² em que grupo amino ou grupo C₁-C₆ alquilamino é protegido por um grupo de proteção de amino; R^{3a} é R³ como definido acima, R³ em que o grupo hidróxi é protegido por um grupo de proteção de hidróxi, ou R³ em que grupo amino ou grupo C₁-C₆ alquilamino é protegido por um grupo de proteção de amino; R^{4a} é R⁴ como definido acima ou R⁴ em que o

15 grupo hidróxi é protegido por um grupo de proteção de hidróxi; R^{5a} é R⁵ como definido acima ou R⁵ em que o grupo hidróxi é protegido por um grupo de proteção de hidróxi; R^{6a} é R⁶ como definido acima ou R⁶ em que o grupo hi-

dróxi é protegido por um grupo de proteção de hidróxi; R^{7a} é R^7 como definido acima ou R^7 em que o grupo hidróxi é protegido por um grupo de proteção de hidróxi; R^{8a} é R^8 como definido acima ou R^8 em que o grupo hidróxi é protegido por um grupo de proteção de hidróxi; e o mesmo deve aplicar-se a seguir.

O termo "grupo de saída", como usado aqui, significa um grupo capaz de ser substituído por grupo nucleofílicos, tais como um grupo hidróxi ou aminas e exemplos de tais grupos de partida incluem um átomo de halogênio, um grupo alquilsulfonilóxi, um grupo halogenoalquilsulfonilóxi e um grupo fenilsulfonilóxi. Destes, um átomo de bromo, um átomo de cloro, um grupo metilsulfonilóxi, um grupo trifluorometilsulfonilóxi e um grupo 4-metilfenilsulfonilóxi são preferidos.

O termo "grupos de proteção de hidróxi", como usado aqui, significa um grupo de proteção capaz de ser clivado por vários meios para produzir um grupo hidróxi, tal como hidrogenólise, hidrólise, eletrólise ou fotólise, e tais grupos de proteção de hidróxi são descritos em Protective Groups em Organic Synthesis editado por T. W. Greene e outro (John Wiley & Sons, 1999). Tal como, por exemplo, grupos C_1 - C_4 alcóxicarbonila, C_1 - C_4 alquilcarbonila, tri- C_1 - C_4 alquilsilila ou tri- C_1 - C_4 alquilarilsilila, e C_1 - C_4 alcóxi- C_1 - C_4 alquila. Grupos de proteção adequados de hidróxi incluem acetila e *tert*-butildimetilsilila.

O termo "grupos de proteção de amino ou nitrogênio", como usado aqui, significa um grupo de proteção capaz de ser clivado por vários meios para produzir um grupo hidróxi, tal como hidrogenólise, hidrólise, eletrólise ou fotólise, e tais grupos de proteção de amino ou nitrogênio são descritos em Protective Groups em Organic Synthesis editado por T. W. Greene e outro (John Wiley & Sons, 1999). Tal como, por exemplo, grupo C_1 - C_4 alcóxicarbonila, C_1 - C_4 alquilcarbonila, tri- C_1 - C_4 alquilsilila, fenilsulfonilóxi ou grupos aralquila. Grupos de proteção adequados de amino ou nitrogênio incluem benzila, *tert*-butoxicarbonila e toluenossulfonila.

(EtapA A1)

Nesta etapa, o composto (IV) é preparado por formação de ami-

da do grupo amino do composto de Fórmula (II), que é comercialmente disponível ou pode ser preparado pelos métodos descritos no WO 2004054984, com anidrido de ácido (III).

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha nenhum efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; ácidos carboxílicos, tais como ácido acético, ácido fórmico, ácido propanóico; Destes solventes, ácido acético ou a reação na ausência de solventes é preferido.

A reação pode ser realizada na presença ou ausência de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das bases usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: aminas, tais como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicicloexilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*terc*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) e 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). Destas, a reação na ausência de base é preferida.

A reação pode ser realizada na presença de um ácido. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos ácidos usados, e qualquer ácido comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais ácidos incluem: ácidos, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido bromídrico; ácidos sulfônicos, tais como ácido metanossulfônico ou ácido toluenossulfônico. Destes, ácido sulfúrico é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 100°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas geralmente será suficiente.

(Etapa A2)

Nesta etapa, o composto de Fórmula (V) é preparado por substituição do átomo de halogênio do composto de Fórmula (IV) com cianeto de metal.

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metilpirrolidin-2-ona e triamida hexametilfosfórica; Destes solventes, *N,N*-dimetilformamida é preferida.

A reação é realizada na presença de um reagente de cianeto de metal. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do reagente de cianeto de metal a ser empregado, e qualquer reagente de cianeto de metal comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais reagentes de cianeto de metal incluem: cianeto de zinco(II), cianeto de cobre(I), cianeto de potássio e cianeto de sódio; Destes, cianeto de zinco(II) é preferido.

A reação é realizada na presença ou ausência de um catalisador de paládio. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do catalisador de paládio a ser empregado, e qualquer catalisador de paládio comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais catalisadores de paládio incluem: um metal de paládio, cloreto de paládio, acetato de paládio(II), tris(dibenzilidenoacetona) dipaladioclorofórmio, cloreto de paládio de alila, dicloreto de [1,2-bis(difenilfosfino)etano] paládio, dicloreto de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paládio, dicloreto de bis(trifenilfosfina) paládio, tetracis(trifenilfosfina)paládio, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paládio, ou um catalisador produzido em solução adicionando-se um ligante à solução reacional destes. O ligante adicionado à solução reacional pode ser um ligante fosfórico tal como trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftol, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, tri-*o*-tolilfosfina, 2-difenilfosfino-2'-metóxi-1,1'-binaftila ou 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila. Destes, tetracis(trifenilfosfina)paládio é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 50°C a cerca de 150°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas geralmente será suficiente.

Nesta reação, micro-onda pode ser empregada para acelerar a reação. No caso de empregar a micro-onda em tubo selado, a reação em uma temperatura pode ser de cerca de 50°C a cerca de 180°C e o tempo de reação de cerca de 5 minutos a cerca de 12 horas geralmente será suficiente.

(Etapa A3)

Nesta etapa, o composto de Fórmula (VI) é preparado por reduc-

tion e ciclização do composto de Fórmula (V).

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol e butanol; nitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; Destes solventes, a reação na ausência de solvente ou etanol é preferida.

A reação é realizada na presença de um agente de redução. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos agentes de redução usados, e qualquer agente de redução comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais agentes de redução incluem: uma combinação de metais, tais como zinco ou ferro, e ácidos, tais como ácido clorídrico, ácido acético e complexo de ácido acético-cloreto de amônio. Destes, a combinação de ferro e ácido acético é preferida.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 150°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas geralmente será suficiente.

30 (Etapa A4)

Nesta etapa, o composto (VII) é preparado por hidrólise do grupo cianeto do composto de Fórmula (VI) com uma base ou um ácido.

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, etileno glicol e butanol; nitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; água; ou solventes mistos destes. Destes solventes, etileno glicol é preferido.

A reação pode ser realizada na presença de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das bases usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: hidróxidos de metal de álcali, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; carbonatos de metal de álcali, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio e carbonato de potássio. Destes, hidróxido de potássio é preferido.

A reação pode ser realizada na presença de um ácido. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos ácidos usados, e qualquer ácido comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais ácidos incluem: ácidos carboxílicos, tais como ácido acético ou ácido propiônico; ácidos, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido bromídrico. Destes, ácido clorídrico é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 150°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de

muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 60 minutos a cerca de 24 horas, será geralmente suficiente.

- 5 Nesta reação, micro-onda pode ser empregada para acelerar a reação. No caso de empregar micro-onda em tubo selado, a reação em uma temperatura pode ser de cerca de 50°C a cerca de 180°C e o tempo de reação de cerca de 5 minutos a cerca de 12 horas geralmente será suficiente.

(Etapas A5)

- 10 Nesta etapa, o composto (IX) é preparado por amidação do composto de Fórmula (VII) com o composto de Fórmula (VIII), que é comercialmente disponível ou descrito em J. Org. Chem., 5935 (1990) e Canadian Journal of Chemistry, 2028 (1993) seguido pela introdução do grupo de proteção 2 (Prot²) e desproteção do grupo de proteção 1 (Prot¹). O composto de
- 15 Fórmula (IX) pode ser preparado alternativamente pelo seguinte Método E.

- A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo me-
- 20 nos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno;

- amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; nitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; ou solventes mistos destes. Destes, *N,N*-dimetilformamida é a preferida.
- 25 amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; nitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; ou solventes mistos destes. Destes, *N,N*-dimetilformamida é a preferida.

- A reação é realizada na presença de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das bases usadas,
- 30 e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: aminas, tais como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicicloexi-

lamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dietilanilina, DBN, DABCO e DBU. Destes, trietilamina ou diisopropiletilamina é preferida.

5 A reação é realizada na presença de um agente de condensação. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos agentes de condensação usados, e qualquer agente de condensação comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais agentes de condensação incluem: haletos de piridínio de
10 2-halo-1-alquila inferior, tais como iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio e tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridínio (BEP); diarilfosforilazidas, tais como difenilfosforilazida (DPPA); cloroformiatos, tais como cloroformiato de etila e cloroformiato de isobutila; fosforocianidatos, tais como fosforocianidato de dietila (DEPC); derivados de imidazol, tal como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI);
15 derivados de carbodiimida, tal como *N,N'*-dicioexilcarbodiimida (DCC) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI); sais de imínio, tal como hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (HBTU) e fosfato de hexafluoro de fluoroformamidínio de tetrametila (TFFH); e sais fosfônio, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfônio (BOP) e hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (PyBrop). Destes, EDCI ou HBTU é preferido.
20

Reagentes, tais como 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP), e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), pode ser empregado para esta etapa. Destes, HOBt é preferido.

25 A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 80°C. O tempo
30 requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a rea-

ção seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 30 minutos a cerca de 48 horas, será geralmente suficiente.

(Introdução do grupo de proteção de nitrogênio Prot²)

Esta reação é descrita em detalhe por T. W. Greene e outro, Protective Grupos in Organic Synthesis, 369-453, (1999), as descrições da qual são incorporadas aqui por referência. A seguinte exemplifica uma reação típica envolvendo o grupo de proteção de alcóxicarbonila ou arilsulfonila.

Exemplos do de haleto ou anidrido de grupo de proteção de nitrogênio usáveis na reação acima incluem cloreto de 4-metilfenilsulfonila, cloreto de fenilsulfonila ou di-*terc*-butil-dicarbonato; destes cloreto de 4-metilsulfonila ou di-*terc*-butil-dicarbonato é preferido.

Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofuran e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; niitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, etileno glicol e butanol; ou solventes mistos destes. Destes, *N,N*-dimetilformamida é preferida.

Exemplos de tais bases incluem: hidróxidos de metal de álcali, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; hidretos de metal de álcali, tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio e hidreto de potássio; alcóxidos de metal de álcali, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio e *terc*-butóxido de potássio; carbonatos de metal de álcali, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio e carbonato de potássio; hidrogenocarbonetos de metal de álcali, tais como hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio e hidrogenocarbonato de potássio; aminas, tais como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicicloexilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*terc*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dietilanilina, DBN, DABCO e DBU; amidas de me-

tal de álcali, tal como amida de lítio, amida de sódio, amida de potássio, amida de diisopropila de lítio, amida de diisopropila de potássio, amida de diisopropila de sódio, bis(trimetilsilil)amida de lítio e bis(trimetilsilil)amida de potássio; ou bases mistas destes. Destes, hidreto de sódio ou trietilamina é preferido.

(Desproteção de Prot¹)

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol e butanol; ácido carboxílico, tal como ácido acético ou ácido fórmico; Destes solventes, ácido acético ou tetraidrofurano é preferido.

A reação é realizada na presença de um catalisador de paládio sob o gás de hidrogênio. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do catalisador de paládio a ser empregado, e qualquer catalisador de paládio comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais catalisadores de paládio incluem: metal de paládio, paládio-carbono, hidróxido de paládio, Destes, paládio-carbono ou hidróxido de paládio é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 100°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um perío-

do de cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas, será geralmente suficiente.

(Etapa A6)

Nesta etapa, o composto (I) é preparado por reação de acoplamento do composto de Fórmula (IX) e o composto de Fórmula (Xa) (A6-a) ou a reação de substituição usando o mesmo material de partida e o composto de Fórmula (Xb) (A6-b), fornecido quando X é NH, apenas Método A6-b está disponível. Os compostos de Fórmula (Xa) e (Xb) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados pelos métodos descritos no seguinte Método C, D ou Synthesis 595 (1983)

10 (A6-a) Reação de acoplamento

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; nitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; ou solventes mistos destes. Destes, tetraidrofurano ou tolueno é preferido.

A reação é realizada na presença de um agente de condensação. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos agentes de condensação usados, e qualquer agente de condensação comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais agentes de condensação incluem: ésteres de di-álquila inferior de ácido carboxílico, tal como azodicarboxilato de dietila (DEAD), azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) e azodicarboxilato de di-*terc*-butila (DTAD); azodicarboxamidas, tais como *N,N,N',N'*-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) e *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (TMAD); fosforanos, tal como (cianometileno)tributilfos-

forano (CMBP) e (cianometileno)trimetilfosforano (CMMP). Destes, DIAD ou ADDP é preferido.

Reagentes de fosfina, tal como trifenilfosfina, trimetilfosfina e tributilfosfina, podem ser empregados para esta etapa. Destes, trifenilfosfina ou tributilfosfina é preferida.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 120°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 60 minutos a cerca de 48 horas, será geralmente suficiente.

(A6-b) Reação de substituição

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol e butanol; nitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; cetonas, tais como acetona e dietilcetona; ou solventes mistos destes. Destes solventes, *N,N*-dimetilacetamida ou acetona é preferida.

A reação é realizada na presença ou ausência de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das ba-

ses usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: hidróxidos de metal de álcali, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; hidretos de metal de álcali, tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio e hidreto de potássio; alcóxidos de metal de álcali, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio e terc-butoxido de potássio; carbonatos de metal de álcali, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio e carbonato de potássio; hidrogenocarbonetos de metal de álcali, tais como, hidrogenocarbonato de sódio e hidrogenocarbonato de potássio; aminas, tais como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicicloexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*terc*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dietilanilina, DBN, DABCO e DBU; amidas de metal de álcali, tal como amida de lítio, amida de sódio, amida de potássio, amida de diisopropila de lítio, amida de diisopropila de potássio, amida de diisopropila de sódio, bis(trimetilsilil)amida de lítio e bis(trimetilsilil)amida de potássio. Destes, hidreto de sódio ou carbonato de potássio é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 100°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas geralmente será suficiente.

(Desproteção de Prot²)

A reação de desproteção é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver

reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, etileno glicol e butanol; niitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; água; ou solventes mistos destes. Destes solventes, metanol, tetraidrofurano, água, ou solventes mistos destes é preferido.

A reação pode ser realizada na presença de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das bases usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: hidróxidos de metal de álcali, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; carbonatos de metal de álcali, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio e carbonato de potássio. Destes, hidróxido de lítio ou hidróxido de sódio é preferido. A reação de desproteção pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 100°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas, será geralmente suficiente.

(Desproteção de grupo de proteção de hidróxido)

No caso onde R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} tem um grupo hidróxi protegido, a reação de desproteção seguirá para produzir um grupo hidróxi. Esta reação é descrita em detalhe por T. W. Greene e outro, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 369-453, (1999), as descrições da qual

são incorporadas aqui por referência. A seguinte exemplifica uma reação típica envolvendo o grupo de proteção *terc*-butildimetilsilila.

A desproteção dos grupos hidroxila é realizada com um ácido, tal como ácido acético, fluoreto de hidrogênio, complexo de fluoreto de hidrogênio-piridina, ou íon de fluoreto, tal como fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF).

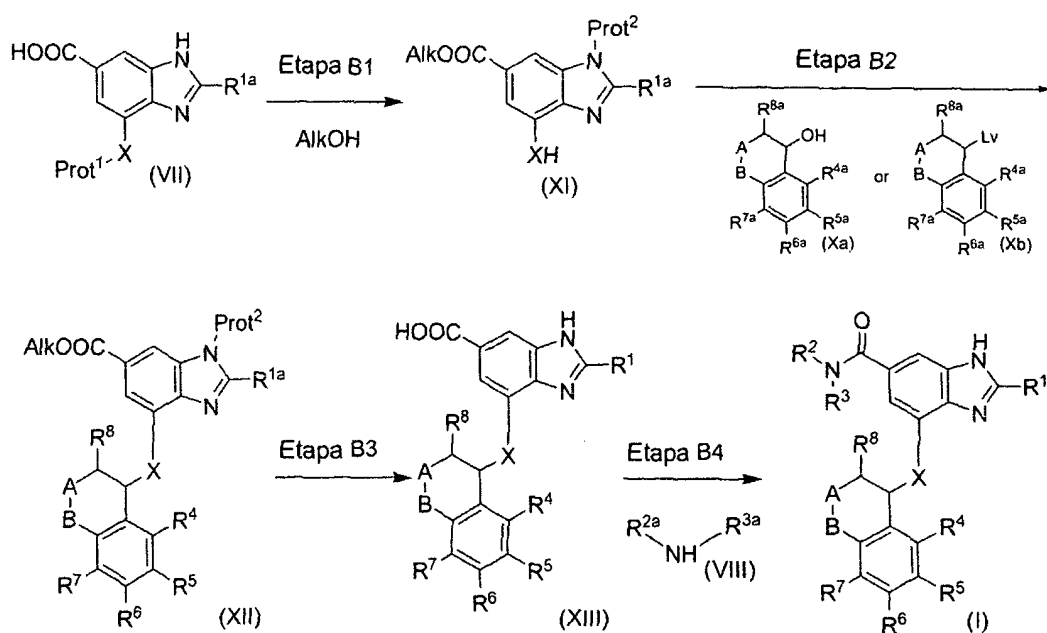
A reação de desproteção é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem, porém não estão limitados a: álcool, tal como metanol, etanol ou solventes mistos destes.

A reação de desproteção pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 100°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas, será geralmente suficiente.

Método B

Este ilustra a preparação de compostos de Fórmula (I).

Esquema de Reação B



No Esquema de Reação B, Alq é um grupo C₁-C₆ alquila, preferivelmente um grupo metila e o mesmo deve aplicar-se a seguir.

(Etapa B1)

- 5 Nesta etapa, o composto de Fórmula (XI) é preparado por esterificação do composto de Fórmula (VII), que pode ser preparado pela Etapa A4 do Método A, com o álcool correspondente seguido pela introdução de Prot² e a desproteção do Prot¹. A introdução e desproteção dos grupos de proteção podem ser realizadas sob a mesma condição como descrito na Etapa A5 do Método A.
- 10

- 15 A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; nitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; cetonas, tais como acetona e dietilcetona;

Destes solventes, a reação na ausência de solventes é preferida.

A reação pode ser realizada na presença de um ácido. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos ácidos usados, e qualquer ácido comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais ácidos incluem: ácidos, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido bromídrico; ácidos sulfônicos, tais como ácido metanossulfônico ou ácido toluenossulfônico; cloreto de ácido, tal como cloreto de oxalila ou cloreto de tionila. Destes, ácido clorídrico ou cloreto de tionila é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, achou-se conveniente realizar a reação em uma temperatura de 0°C a 120°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de 5 minutos a 24 horas, será geralmente suficiente.

(Etapa B2)

Nesta etapa, o composto (XII) é preparado por reação do composto de Fórmula (XI) com o composto da Fórmula (Xa) ou (Xb), que é comercialmente disponível ou pode ser preparado pelos métodos descritos no seguinte Método C, D ou Synthesis 595 (1983). A reação pode ser realizada sob a mesma condição como descrito na Etapa A6 do Método A.

(Etapa B3)

Nesta etapa, o composto (XIII) é preparado por hidrólise do composto de Fórmula (XII). A reação pode ser realizada sob a mesma condição como descrito na Etapa A4 do Método A.

(Etapa B4)

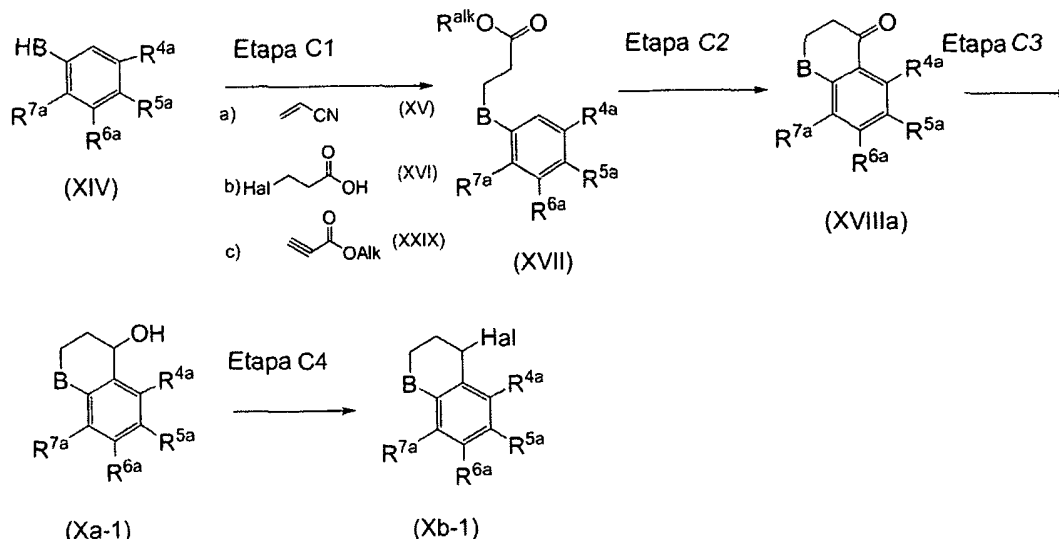
Nesta etapa, o composto (I) é preparado por amidação do composto de Fórmula (XIII) com o composto de Fórmula (VIII). A reação pode ser

realizada sob a mesma condição como descrito na Etapa A5 do Método A.

Método C

Este ilustra a preparação de compostos de Fórmula (Xa-1) e (Xb-1) em que A é CH₂.

5 Esquema de Reação C



No Esquema de Reação C, Hal é um átomo de halogênio, R^{alk} é um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila e o mesmo deve aplicar-se a seguir.

(Etapa C1)

- 10 Nesta etapa, o composto de Fórmula (XVII) é preparado por reação Michael (C1-a) do composto de Fórmula (XIV) com o composto de Fórmula (XV), por reação de alquilação (C1-b) do composto de Fórmula (XIV) com o composto de Fórmula (XVI), ou por reação de acoplamento (C1-c) do composto de Fórmula (XIV) com o composto de Fórmula (XXIX) seguido pela hidrogenação (C1-d). Os compostos de Fórmula (XIV), (XV), (XVI) e
- 15 (XXIX) são comercialmente disponíveis.

(C1-a) reação Michael

- A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença ou ausência de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem:
- 20

éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol e butanol; niitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; ou solventes mistos destes. Des-

5 tes, a reação na ausência de solvente é preferida.

A reação é realizada na presença de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das bases usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente

10 ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: hidróxidos de metal de álcali, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; hidretos de metal de álcali, tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio e hidreto de potássio; alcóxidos de metal de álcali, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio e terc-butóxido de potássio; carbonatos de metal de álcali,

15 tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio e carbonato de potássio; aminas, tais como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicicloexilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidino-piridina, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*terc*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dietilanilina, DBN, DABCO, DBU e hi-

20 dróxido de benziltrimetilamônio; amidas de metal de álcali, tal como amida de lítio, amida de sódio, amida de potássio, amida de diisopropila de lítio, amida de diisopropila de potássio, amida de diisopropila de sódio, bis(trimetilsilil)amida de lítio e bis(trimetilsilil)amida de potássio. Destes, hidróxido de benziltrimetilamônio ou metóxido de sódio é preferido.

25 A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 120°C. O tempo

30 requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a rea-

ção seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 60 minutos a cerca de 48 horas, será geralmente suficiente.

Após o procedimento acima, hidrólise é realizada adicionando-se um ácido em um solvente para produzir o composto de Fórmula (XIV), e pode ser realizada em uma condição de hidrólise usual. O ácido pode incluir, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico e ácido sulfúrico. É preferivelmente ácido clorídrico. O solvente pode incluir, por exemplo, água; álcoois tais como metanol, etanol, propanol e *terc*-butanol; éteres tal como dietil éter, dimetoxietano, tetraidrofurano, dietoximetano e dioxano; ou solventes mistos destes. É preferivelmente água. A temperatura de reação varia dependendo do composto de partida, o reagente e o solvente, entretanto, é geralmente de 20 °C para a temperatura de reação. O tempo de reação varia dependendo do composto de partida, o reagente, o solvente e a temperatura de reação, entretanto, é geralmente de 60 minutos a 24 horas.

(C1-b) reação de alquilação

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol e butanol; nitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; cetonas, tais como acetona e dietilcetona; água; ou solventes mistos destes. Destes, água é preferida.

A reação é realizada na presença de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das bases usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: hidróxidos de metal de ál-

cali, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; hidretos de metal de álcali, tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio e hidreto de potássio; alcóxidos de metal de álcali, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio e terc-butóxido de potássio; carbonatos de metal de álcali, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio e carbonato de potássio; amidas de metal de álcali, tal como amida de lítio, amida de sódio, amida de potássio, amida de diisopropila de lítio, amida de diisopropila de potássio, amida de diisopropila de sódio, bis(trimetilsilil)amida de lítio e bis(trimetilsilil)amida de potássio. Destes, hidróxido de sódio é preferido.

10 A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 100°C. O tempo

15 requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 60 minutos a cerca de 24 horas, será geralmente suficiente.

20 (C1-c) reação de acoplamento

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo me-

25 nos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; aminas, tais como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, *N,N*-dimetilanilina e *N,N*-

30

dietilanilina; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol e butanol; niitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; e cetonas, tais como acetona e dietilcetona.

Destes solventes, acetonitrila e tetraidrofurano são preferidos.

5 A reação é realizada na presença de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das bases usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: hidróxidos de metal de álcali, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; hidretos de metal de álcali, tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio e hidreto de potássio; alcóxidos de metal de álcali, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio e t-butóxido de potássio; carbonatos de metal de álcali, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio e carbonato de potássio; hidrogenocarbonetos de metal de álcali, tais como hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio e hidrogenocarbonato de potássio; aminas, tais como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina e DBU; e fluoretos de tetraalquilamônio, tal como fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (TBAF). Destes, TBAF é preferido.

10

15

20 A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0 °C a cerca de 100 °C. O tempo

25 requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 5 minutos a cerca de 72 horas geralmente será suficiente.

30 (C1-d) hidrogenação

 A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do sol-

5 vente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno; álcoois, tais como metanol e etanol; e ácidos carboxílicos, tais como ácido acético. Destes solventes, álcoois e ácidos carboxílicos são preferidos.

10 A reação é realizada sob atmosfera de hidrogênio e na presença de um catalisador. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza do catalisador usado, e qualquer catalisador comumente usado em reação deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais catalisadores incluem: paládio sob carbono, hidróxido de paládio, platina e níquel Raney. Destes catalisadores, paládio sob carbono é preferido.

15 No caso em que a hidrodesalogenação (de substituinte "Hal" no Esquema de Reação C) é um sério problema, a reação pode ser realizada na presença de um aditivo, que reduz a atividade do catalisador empregado. O aditivo é selecionado de substâncias conhecidas mostrar efeito venenoso em alguma extensão, contra o catalisador. Exemplos de tais aditivos incluem: fonte de íon de haleto, tal como brometo de tetra-*n*-butilamônio e brometo de sódio; e sulfóxidos, tais como dimetilsulfóxido. Destes, brometo de sódio é preferido.

20 A reação pode ocorrer sob uma ampla faixa de pressões, e a pressão precisa não é crítica para a invenção. A pressão preferida dependerá de tais fatores como a natureza dos materiais de partida, e do solvente. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma pressão de 1 atm a cerca de 10 atm. A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente e dos materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0 °C a cerca de 25 50 °C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente a pressão de hidrogênio, a temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente

empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob a condição preferida delineada abaixo, um período de cerca de 30 minutos a cerca de 12 horas geralmente será suficiente.

Introdução do grupo de proteção de hidróxido

5 No caso do composto de Fórmula (Xa-1) ou (Xb-1) tendo um grupo hidróxi, se necessário, a reação pode ser realizada protegendo-se o grupo hidróxi.

A introdução do grupo de proteção de hidróxi pode ser realizada em uma etapa apropriada antes da reação ser afetada pelo grupo hidróxi.

10 Esta reação é descrita em detalhe por T. W. Greene e outro, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 369-453, (1999), as descrições da qual são incorporadas aqui por referência. A seguinte exemplifica uma reação típica envolvendo o grupo de proteção de *terc*-butildimetilsilila.

15 Por exemplo, quando o grupo de proteção de hidróxi é uma "*terc*-butildimetilsilila", esta etapa é conduzida reagindo-se com um haleto de grupo de proteção de hidróxi desejado em um solvente inerte na presença de uma base.

20 Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofuran e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; ou solventes mistos destes. Destes, tetraidrofurano ou *N,N*-dimetilformamida é preferido.

25 Exemplos do haleto de grupo de proteção de hidróxi usável na reação acima incluem cloreto de trimetilsilila, cloreto de trietilsilila, cloreto de *terc*-butildimetilsilila, brometo de *terc*-butildimetilsilila, cloreto de acetila são preferidos.

30 Exemplos da base incluem hidróxidos de metal de álcali tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio, carbonatos de metal de álcali tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio e carbonato de potássio, e aminas orgânicas tais como trietilamina, tributilamina, *N*-

metilmorfolina, piridina, imidazol, 4-dimetilaminopiridina, picolina, lutidina, colidina, DBN e DBU. Fora estes, trietilamina, imidazol, ou piridina é preferido. No uso de uma amina orgânica na forma líquida, ela também serve como um solvente quando usada em grande excesso.

5 Embora a temperatura de reação difira com a natureza do composto de partida, do haleto e do solvente, ela geralmente varia de 0°C a 80°C (preferivelmente 0 a 30°C). Embora o tempo de reação difira com a temperatura de reação ou similares, ele varia de 10 minutos a 2 dias (preferivelmente 30 minutos a 1 dia).

10 (Etapa C2)

Nesta etapa, o composto de Fórmula (XVIIIa) é preparado por reação Friedel Crafts (C2-a) após halogenação (C2-b) ou por ciclização (C2-c) do composto de Fórmula (XVII) quando R^{alq} é um átomo de hidrogênio, ou por ciclização ácida (C2-d) do composto de Fórmula (XVII) quando R^{alq} é um grupo C₁-C₆ alquila.

(C2-a) Reação Friedel Crafts

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença ou ausência de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,1,2,2-tetracloroetano e 1,2-dicloroetano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; dissulfeto de carbono; ou solventes mistos destes. Destes, diclorometano ou dissulfeto de carbono é preferido.

A reação é realizada na presença de um ácido. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos ácidos usados, e qualquer ácido comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais ácidos incluem: ácidos Lewis, tais como BF₃, AlCl₃, AlBr₃, FeCl₃, AgCl, ZnI₂, ZnCl₂, Fe(NO₃)₃, CF₃SO₃Si(CH₃)₃, Yb(CF₃ SO₃)₃ e SnCl₄. Destes, AlCl₃ é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 150°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas, será geralmente suficiente.

(C2-b) Halogenação

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; aminas, tais como niítrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; ou solventes mistos destes. Destes, 1,2-dicloroetano ou diclorometano é preferido.

A reação é realizada na presença de um agente de halogenação. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza do agente de halogenação usado, e qualquer agente de halogenação comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais agentes de halogenação incluem: cloreto de tionila, cloreto de oxalila e oxicloreto de fósforo. Destes, cloreto de tionila é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar

a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 80°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 10 minutos a cerca de 8 horas geralmente será suficiente.

(C2-c) Ciclização

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença ou ausência de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; ou solventes mistos destes. Destes, diclorometano ou a ausência de solvente é preferido.

A reação é realizada na presença de um ácido. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos ácidos usados, e qualquer ácido comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais ácidos incluem: ácidos, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou ácido bromídrico; ácidos, tais como trifluoro ácido acético, ou ácido polifosfórico. Destes, ácido polifosfórico é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 150°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a rea-

ção seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas, será geralmente suficiente.

(C2-d) ciclicização acídica

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de um ácido, que funciona como solvente e reagente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do ácido a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação e que possa dissolver o substrato, pelo menos até certo ponto. Exemplos de ácidos adequados incluem: ácido sulfúrico e ácido trifluorometanossulfônico. Destes, ácido trifluorometanossulfônico é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0 °C a cerca de 150 °C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 30 minutos a cerca de 5 horas, será geralmente suficiente.

(Etapa C3)

Nesta etapa, o composto (Xa-1) é preparado por redução do grupo carbonila do composto de Fórmula (XVIIIa). No caso de empregar o agente de redução oticamente ativo, o composto resultante de Fórmula (XVI-lla) pode ser obtido como um composto oticamente ativo.

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetra-

drofurano e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol e butanol; ou solventes mistos destes. Destes, metanol ou tetraidrofurano é preferido.

5 A reação é realizada na presença de um agente de redução. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos agentes de redução usados, e qualquer agente de redução comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais agentes de redução incluem: boroidretos de metais, tal como boroidreto de sódio, boroidreto de lítio, e cianoboroidreto de sódio; compostos de hidreto, tais como hidreto de alumínio de lítio hidreto de alumínio de diisobutila; e reagentes de borano, tais como complexo de boran-tetraidrofurano, complexo de boran-sulfeto de dimetila (BMS) e 9-borabicyclo[3,3,1]nonana (9-BBN). Destes, boroidreto de sódio é preferido.

15 No que diz respeito a um agente de redução opticamente ativo, da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos agentes de redução usados, e qualquer agente de redução comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais agentes de redução incluem: a combinação de (S) ou (R)-tetraidro-1-metil-3,3-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol e BMS; a combinação do catalisador de rutênio opticamente ativo e gás de hidrogênio. Exemplos do catalisador de rutênio opticamente ativo incluem; dicloro[(S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil][(S)-1,1'-bis(*p*-metoxifenil)-2-isopropil-1,2-etanodiamina] rutênio(II), Dicloro[(R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil][(R)-1,1'-bis(*p*-metoxifenil)-2-isopropil-1,2-etanodiamina]rutênio(II). O catalisador de rutênio é usado na presença de uma quantidade catalítica de terc-butóxido de potássio. Destes, a combinação de (S) ou (R)-tetraidro-1-metil-3,3-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol e BMS são preferidos.

30 A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar

a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 80°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 10 minutos a cerca de 8 horas geralmente será suficiente.

(Etapa C4)

Nesta etapa, o composto de Fórmula (Xb-1) é preparado por halogenação do grupo hidróxi do composto de Fórmula (Xa-1).

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença ou ausência de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; aminas, tais como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletamina, dicicloexilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, *N,N*-dimetilanilina e *N,N*-dietilanilina; niitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; ou solventes mistos destes. Destes, dietil éter ou tetraidrofurano é preferido.

A reação pode ser realizada na presença de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das bases usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: aminas, tais como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletamina, dicicloexilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*terc*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dietilanilina, DBN, DABCO e DBU. Destes, piridi-

na é preferida.

A reação é realizada na presença de um agente de halogenação. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos agentes de halogenação usados, e qualquer agente de halogenação
5 comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usado aqui. Exemplos de tais agentes de halogenação incluem:

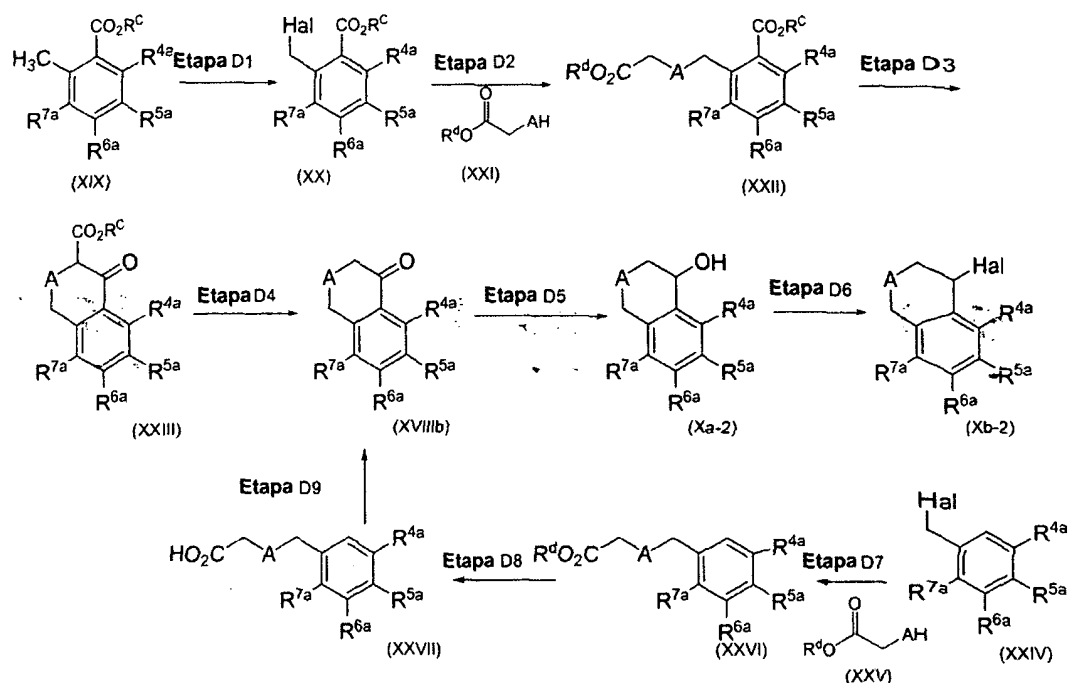
cloreto de tionila, cloreto de oxalila, pentacloreto de fósforo e oxícloreto de fósforo. Destes, cloreto de tionila é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas,
10 e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 100°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de
15 muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 10 minutos a cerca de 8 horas geralmente será suficiente.

Método D

20 Este ilustra a preparação de compostos de Fórmula (Xa-2) e (Xb-2) em que B é CH₂.

Esquema de Reação D



No Esquema de Reação D, R^c e R^d independentemente representam um grupo C_1 - C_6 alquila.

5 (Etapa D1)

Nesta etapa, o composto de Fórmula (XX) é preparado por halogenação do grupo metila do composto de Fórmula (XIX).

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetrahydrofurano e dioxano; niítrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; ou solventes mistos destes. Destes, carbon tetracloreto ou 1,2-dicloroetano é preferido.

A reação é realizada na presença de a agente de halogenação. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos

agentes de halogenação usados, e qualquer agente de halogenação comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais agentes de halogenação incluem:

5 succinimidas, tal como N-bromossuccinimida (NBS), N-clorossuccinimida (NCS); bromo. Destes, NBS é preferido.

Reagentes, tais como peróxido de benzoíla e 2,2'-azobis(isobutironitrila) (AIBN) podem ser empregados para esta ETAPA. Destes, peróxido de benzoíla é preferido.

10 A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 100°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de

15 muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas, geralmente será suficiente.

(Etapa D2)

20 Nesta etapa, o composto de Fórmula (XXII) é preparado por reação de formação de éter do composto de Fórmula (XX) com o composto de Fórmula (XXI), que é comercialmente disponível.

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação

25 ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como

30 formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; niitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; ou solventes mistos destes. Destes, *N,N*-

dimetilformamida ou tetraidrofurano é preferido.

A reação é realizada na presença de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das bases usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: hidróxidos de metal de álcali, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; hidretos de metal de álcali, tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio e hidreto de potássio; alcóxidos de metal de álcali, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio e terc-butoxido de potássio; amidas de metal de álcali, tal como amida de lítio, amida de sódio, amida de potássio, amida de diisopropila de lítio, amida de diisopropila de potássio, amida de diisopropila de sódio, bis(trimetilsilil)amida de lítio e bis(trimetilsilil)amida de potássio. Destes, hidreto de sódio é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 150°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 60 minutos a cerca de 48 horas, será geralmente suficiente.

(Etapa D3)

Nesta etapa, o composto de Fórmula (XXIII) é preparado por ciclização (Dieckmann Condensation) do composto de Fórmula (XXII).

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; hidrocarbonetos

aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol e butanol; ou solventes mistos destes. Destes, tolueno é preferido.

5 A reação é realizada na presença de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das bases usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: metal de álcali, tal como lítio e sódio; hidretos de metal de álcali, tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio e hidreto de potássio; amidas de metal de álcali, tal como amida de lítio, amida de sódio, amida de potássio, amida de diisopropila de lítio, amida de diisopropila de potássio, amida de diisopropila de sódio, bis(trimetilsilil) amida de lítio e bis(trimetilsilil)amida de potássio. Destes, sódio é preferido.

15 A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 150°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas, será geralmente suficiente.

(Etapa D4)

25 Nesta etapa, o composto de Fórmula (XVIIIb) é preparado por descarboxilação do composto de Fórmula (XXIII).

30 A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexame-

tilfosfórica; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, etileno glicol e butanol;

niitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; água; ou solventes mistos destes. Destes, etanol é preferido.

A reação pode ser realizada na presença de uma base. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza das bases usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais bases incluem: hidróxidos de metal de álcali, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; carbonatos de metal de álcali, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio e carbonato de potássio. Destes, hidróxido de sódio é preferido.

A reação pode ser realizada na presença de um ácido. Da mesma maneira não existe nenhuma restrição particular à natureza dos ácidos usados, e qualquer ácido comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais ácidos incluem: ácidos carboxílicos, tais como ácido acético ou ácido propiônico; ácidos, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou ácido bromídrico. Destes, ácido clorídrico é preferido.

A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 120°C. O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 60 minutos a cerca de 48 horas, será geralmente suficiente.

(Etapa D5)

Nesta etapa, o composto de Fórmula (Xa-2) é preparado por re-

dução do composto de Fórmula (XVIIIb). A reação pode ser realizada sob a mesma condição como descrito na Etapa C3 do Método C.

(Etapa D6)

- 5 Nesta etapa, o composto de Fórmula (Xb-2) é preparado por halogenação do composto de Fórmula (Xa-2). A reação pode ser realizada sob a mesma condição como descrito na Etapa C4 do Método C. Se o composto de Fórmula (Xb-2) tiver grupos hidróxi, a reação para introduzir o grupo de proteção de hidróxi descrita no Método D será aplicada em uma Etapa apropriada.

10 (Etapa D7)

Nesta etapa, o composto de Fórmula (XXVI) é preparado por reação de formação de éter do composto de Fórmula (XXIV) com o composto de Fórmula (XXV), que é comercialmente disponível. A reação pode ser realizada sob a mesma condição como descrito na Etapa D2 do Método D.

15 (Etapa D8)

Nesta etapa, o composto de Fórmula (XXVII) é preparado por hidrólise do composto de Fórmula (XXIV). A reação pode ser realizada sob a mesma condição como descrito na Etapa A4 do Método A.

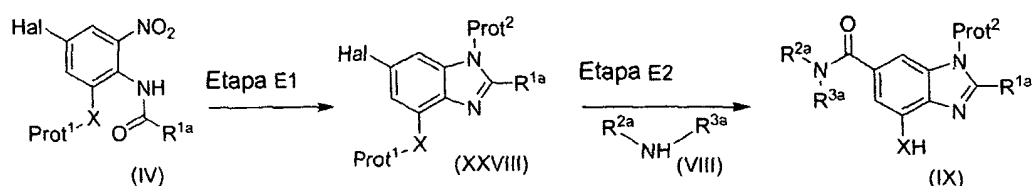
(Etapa D9)

- 20 Nesta etapa, o composto de Fórmula (XVIIIb) é preparado por ciclização (D9-a) do composto de Fórmula (XXVII) ou por formação de ácido de haleto (D9-b) seguido por reação Friedel Crafts (D9-c) do composto de Fórmula (XXVII). A reação pode ser realizada sob a mesma condição como descrito na Etapa C2 do Método C.

25 Método E

Este ilustra a preparação de compostos de Fórmula (IX).

Esquema de Reação E



(Etapa E1)

Nesta etapa, o composto de Fórmula (XXVIII) é preparado pela redução e ciclização (E1-a) do composto de Fórmula (IV), que pode ser preparado pela Etapa A1 do Método A, seguido pela proteção do átomo de nitrogênio (E1-b). A redução e ciclização (E1-a) podem ser realizadas sob a mesma condição como descrito na Etapa A3 do Método A e a proteção do átomo de nitrogênio pode ser realizada sob a mesma condição descrita na Etapa A5 do Método A.

(Etapa E2)

Nesta etapa, o composto de Fórmula (IX) é preparado pela amidação do composto de Fórmula (XXVIII) com o composto de Fórmula (VIII) sob a atmosfera de monóxido de carbono seguido pela desproteção do grupo de proteção 1 (Prot¹). A desproteção do grupo de proteção (Prot¹) pode ser realizada sob a mesma condição descrita na Etapa A5 do Método A.

A reação é normalmente e preferivelmente realizada na presença de solvente. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha efeito adverso à reação ou aos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem: éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano e dioxano;

hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e nitrobenzeno; amidas, tais como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; nitrilas, tais como acetonitrila e benzonitrila; e cetonas, tais como acetona e dietilcetona. Destes solventes, tetraidrofurano é preferido.

A reação é realizada na presença de um catalisador de paládio. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do catalisador de paládio a ser empregado, e qualquer catalisador de paládio comumente usado em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui. Exemplos de tais catalisadores de paládio incluem: metal de paládio, paládio-carbono, acetato de paládio(II), tris(dibenzilidenoacetona)dipaladioclorofórmio, dicloreto de [1,2-bis(difenilfosfina)etano]paládio, dicloreto de bis(tri-*o*-toluilsfosfina)paládio, diclore-

to de bis(trifenilfosfina)paládio, tetrakis(trifenilfosfina)paládio, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio, ou um catalisador produzido na solução adicionando-se um ligante à solução reacional destes. O ligante adicionado na solução reacional pode ser um ligante fosfórico tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil) éter, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftol, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, tri-*o*-toluilfosfina, trifenilfosfina, 2-difenilfosfino-2'-metóxi-1,1'-binaftila ou 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila. O catalisador de paládio acima é preferivelmente tetrakis(trifenilfosfina)paládio.

10 A reação pode ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura de reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e os materiais de partida. Entretanto, em geral, é conveniente realizar a reação em uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 120°C. O tempo
15 requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos materiais de partida e solvente empregados. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob as condições preferidas acima delineadas, um período de cerca de 60 minutos a cerca de 72 horas, será geralmente suficiente.

20 Os compostos de Fórmula (I) e os intermediários nos métodos de preparação acima mencionados podem ser isolados e purificados por procedimentos convencionais, tais como destilação, recristalização ou purificação cromatográfica.

Compostos da invenção destinados para uso farmacêutico podem ser administrados como produtos cristalinos ou amorfos. Eles podem ser obtidos, por exemplo, como tampões sólidos, pós, ou películas por métodos tais como precipitação, cristalização, secagem por congelamento, secagem por *spray*, ou secagem evaporativa. Secagem por micro-ondas ou radiofrequência pode ser usado para este propósito.

30 Técnicas convencionais para a preparação/isolamento de enantiômeros individuais incluem síntese quiral de um precursor opticamente puro adequado ou resolução do racemato (ou o racemato de um sal ou derivado)

usando, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC).

Alternativamente, um método de resolução ótica de um racemato (ou um precursor racêmico) pode ser apropriadamente selecionado de procedimentos convencionais, por exemplo, cristalização preferencial, ou
5 resolução de sais diastereoméricos entre uma porção básica do composto de Fórmula (I) e um ácido oticamente ativo adequado tal como ácido tartárico.

Eles podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais compostos da invenção ou em combinação com um ou mais
10 outros fármacos (ou como qualquer combinação destes). Geralmente, eles serão administrados como uma composição farmacêutica ou formulação em associação com um ou mais veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. O termo "veículo" ou "excipiente" é usado aqui para descrever qualquer ingrediente diferente do(s) composto(s) da invenção. A escolha de
15 veículo ou excipiente em uma grande extensão dependerá de fatores tais como o modo particular de administração, o efeito do excipiente em solubilidade e estabilidade, e da natureza da forma de dosagem.

Composições farmacêuticas adequadas para a liberação de compostos da presente invenção e métodos para sua preparação será facil-
20 mente evidente por aqueles versados na técnica. Tais composições e métodos para sua preparação podem ser encontrados, por exemplo, em 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19ª Edição (Mack Publishing Company, 1995).

ADMINISTRAÇÃO ORAL

25 Os compostos da invenção podem ser administrados oralmente. A administração oral pode envolver engolimento, de modo que o composto entre no trato gastrointestinal, ou a administração bucal ou sublingual pode ser empregada pela qual o composto entra na corrente sanguínea diretamente da boca.

30 Formulações adequadas para administração oral incluem formulações sólidas tais como, por exemplo, comprimidos, cápsulas contendo particulados, líquidos, ou pós, lonzangos (incluindo carregados de líquidos),

mastigáveis, multi- e nanoparticulados, géis, solução sólida, lipossoma, películas (incluindo mucoadesivo), óvulos, *sprays* e formulações líquidas.

5 Formulações líquidas incluem, por exemplo, suspensões, soluções, xaropes e elixires. Tais formulações podem ser empregadas como cargas em cápsulas macias ou duras e tipicamente compreendem um veículo, por exemplo, água, etanol, polietileno glicol, propileno glicol, metilcelulose, ou um óleo adequado, e um ou mais agentes emulsificantes e/ou agentes de suspensão. Formulações líquidas podem também ser preparadas pela reconstituição de um sólido, por exemplo, de um sachê.

10 Os compostos da invenção podem também ser usados em formas de dosagem de rápida dissolução, rápida desintegração tais como aquelas descritas em Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang e Chen (2001).

15 Para formas de dosagem de comprimido, dependendo da dose, o fármaco pode preparar de cerca 1 % em peso a cerca de 80 % em peso da forma de dosagem, mais tipicamente de cerca de 5 % em peso a cerca de 60 % em peso da forma de dosagem. Além do fármaco, comprimidos geralmente contêm um desintegrante. Exemplos de desintegrantes incluem glicolato de amido de sódio, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, sódio de croscarmellose, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcellulose, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose substituído por alquila inferior, amido, amido pré-gelatinado e alginato de sódio. Geralmente, o desintegrante compreenderá de cerca de 1 % em peso a cerca de 25 % em peso, preferivelmente de cerca de 5 % em peso a cerca de 20 % em peso da
25 forma de dosagem.

30 Os aglutinantes são geralmente usados para conferir qualidades coesivas a uma formulação de comprimido. Aglutinantes adequados incluem celulose microcristalina, gelatina, açúcares, polietileno glicol, gomas naturais e sintéticas, polivinilpirrolidona, amido pré-gelatinado, hidroxipropilcelulose e hidroxipropil metilcelulose. Comprimidos podem também conter diluentes, tais como lactose (monidrato, monidrato secado por *spray*, anidro e similares), manitol, xilitol, dextrose, sacarose, sorbitol, celulose microcristali-

na, amido e diidrato de fosfato de cálcio dibásico.

Comprimidos podem também opcionalmente compreender agentes tensoativos, tal como laurilsulfato de sódio e polissorbato 80, e deslizantes tais como dióxido de silicone e talco. Quando presentes, os agentes tensoativos podem compreender cerca de 0,2 % em peso a cerca de 5 % em peso do comprimido, e deslizantes podem compreender cerca de 0,2 % em peso a cerca de 1 % em peso do comprimido.

Comprimidos também geralmente contêm lubrificantes tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearil fumarato de sódio, e misturas de estearato de magnésio com laurilsulfato de sódio. Lubrificantes geralmente compreendem cerca de 0,25 % em peso a cerca de 10 % em peso, preferivelmente cerca de 0,5 % em peso a cerca de 3 % em peso do comprimido.

Outros possíveis ingredientes incluem antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes e agentes de mascaramento de sabor.

Comprimidos exemplares contêm até cerca de 80% de fármaco, de cerca de 10 % em peso a cerca de 90 % em peso de aglutinante, de cerca de 0 % em peso a cerca de 85 % em peso de diluente, de cerca de 2 % em peso a cerca de 10 % em peso de desintegrante, e de cerca de 0,25 % em peso a cerca de 10 % em peso de lubrificante.

Misturas de comprimido podem ser prensadas diretamente ou por rolo para formar comprimidos. Misturas de comprimido ou porções de misturas podem alternativamente ser de granulação úmida, seca, ou por fusão, congeladas por fusão, ou extrusadas antes da tabletagem. A formulação final pode compreender uma ou mais camadas e pode ser revestida ou não revestida, pode ainda ser encapsulada.

A formulação de comprimidos é discutida em "*Pharmaceutical Dosage Forms: Comprimidos, Vol. 1*", por H. Lieberman e L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Formulações sólidas para administração oral podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem liberação retardada, sustentada, pulsada, con-

trolada, alvejada e programada.

Formulações de liberação modificada adequada para os propósitos da invenção são descritas na Patente dos Estados Unidos Nº 6,106,864. Detalhes de outras tecnologias de liberação adequada tais como dispersões de energia elevada e partículas revestidas e osmóticas devem ser encontradas em Verma e outro, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). O uso de goma de mascar para obter liberação controlada é descrito em WO 00/35298.

ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL

Os compostos da invenção podem também ser administrados diretamente na corrente sanguínea, no músculo, ou em um órgão interno. Meios adequados de administração parenteral incluem intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracranial, intramuscular e subcutânea. Dispositivos adequados para administração parenteral incluem agulhas (incluindo microagulhas) injetores, injetores livres de agulha e técnicas de infusão.

Formulações parenterais são tipicamente soluções aquosas que podem conter excipientes tais como sais, carboidratos e agentes de tampramento (preferivelmente para um pH de cerca de 3 a cerca de 9), porém, para algumas aplicações, elas podem ser formuladas mais adequadamente como uma solução não aquosa estéril ou como uma forma seca para ser usada em conjunção com um veículo adequado tal como água livre de pirogênio, estéril.

A preparação de formulações parenterais sob condições estéreis, por exemplo, por liofilização, podem facilmente ser realizadas usando técnicas farmacêuticas padrão bem conhecidas por aqueles versados na técnica.

A solubilidade de compostos de Fórmula (I) usados na preparação de soluções parenterais pode ser aumentada pelo uso de técnicas de formulação apropriadas, tal como a incorporação de agentes intensificadores de solubilidade.

Formulações para administração parenteral podem ser formula-

das para ser de liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem liberação retardada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada. Desse modo, os compostos da invenção podem ser formulados como um sólido, semissólido, ou líquido tixotrópico para administração como um depósito fornecendo liberação modificada do composto ativo. Exemplos de tais formulações incluem microesferas de PGLA e sondas revestidas por fármaco.

ADMINISTRAÇÃO TÓPICA

Os compostos da invenção podem também ser administrados topicamente à pele ou mucosa, isto é, dermalmente ou transdermicamente. Formulações típicas para este propósito incluem géis, hidrogéis, loções, soluções, cremes, unguentos, pós de polvilhamento, curativos, espumas, películas, emplastos de pele, *wafers*, implantes, esponjas, fibras, bandagens e microemulsões. Lipossomas podem também ser usados. Veículos típicos incluem álcool, água, óleo mineral, petróleo líquido, petrolato branco, glicerina, polietileno glicol e propileno glicol. Intensificadores de penetração podem ser incorporados - veja, por exemplo, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 por Finnin e Morgan (Outubro de 1999).

Outros meios de administração tópica incluem liberação por eletroporação, iontoforese, fonoforese, sonoforese e microagulha ou injeção livre de agulha (por exemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Formulações para administração tópica podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem liberação retardada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

ADMINISTRAÇÃO INALADA/INTRANASAL

Os compostos da invenção podem também ser administrados intranasalmente ou por inalação, tipicamente na forma de um pó seco (sozinhos, como uma mistura, por exemplo, em uma mistura seca com lactose, ou como uma partícula de componente misto, por exemplo, misturados com fosfolipídeos, tal como fosfatidilcolina) de um inalador de pó seco ou como um *spray* de aerosol de um recipiente pressurizado, bomba, *spray*, atomiza-

dor (preferivelmente um atomizador usando eletrodrodinâmicos para produzir uma névoa fina), ou nebulizador, com ou sem o uso de um propelante adequado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, o pó pode compreender um agente bioadesivo, por exemplo, quitosano ou ciclodextrina.

O recipiente pressurizado, bomba, *spray*, atomizador, ou nebulizador contém uma solução ou suspensão do(s) composto(s) da invenção compreendendo, por exemplo, etanol, etanol aquoso, ou um agente alternativo adequado para dispersão, solubilização, ou liberação prolongada do ativo, um propelante(s) como solvente e um tensoativo opcional, tal como trioleato de sorbitan, ácido oléico, ou um ácido oligolático.

Antes do uso em uma formulação de suspensão ou pó seco, o produto de fármaco é micronizado a um tamanho adequado para liberação por inalação (tipicamente menor do que 5 microns). Isto pode ser obtido por qualquer método de fragmentação apropriado, tal como moagem a jato em espiral, moagem a jato de leito fluído, processamento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneização de alta pressão, ou secagem por *spray*.

Cápsulas (feitas, por exemplo, de gelatina ou HPMC), empolas e cartuchos para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados para conter uma mistura de pó do composto da invenção, uma base de pó adequada tal como lactose ou amido e um modificador de desempenho tal como *L*-leucina, manitol, ou estearato de magnésio. A lactose pode ser anidrosa ou na forma do monohidrato, preferivelmente o último. Outros excipientes adequados incluem dextrano, glicose, maltose, sorbitol, xilitol, frutose, sacarose e trealose.

Uma formulação de solução adequada para uso em um atomizador usando eletrodrodinâmicos para produzir uma névoa fina pode conter cerca de 1µg a cerca de 20mg do composto da invenção por atuação e o volume de atuação pode variar de cerca de 1µl a cerca de 100µl. Uma formulação típica pode compreender um composto de Fórmula (I), propileno glicol, água estéril, etanol e cloreto de sódio. Solventes alternativos que po-

dem ser usados ao invés de propileno glicol incluem glicerol e polietileno glicol.

Aromatizantes adequados tais como mentol e levomentol, ou adoçantes, tais como sacarina ou sódio de sacarina, podem ser adicionados àquelas formulações da invenção destinadas para administração inalada/intranasal. Formulações para administração inalada/intranasal podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada usando, por exemplo, poli(ácido DL-láctico-coglicólico) (PGLA). Formulações de liberação modificada incluem liberação retardada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

No caso de inaladores de pó e aerossóis, a unidade de dosagem é determinada por meio de uma válvula que libera uma quantidade dosada. Unidades de acordo com a invenção são tipicamente dispostas para administrar uma dose medida ou "jato" contendo de cerca de 1 a cerca de 100 µg do composto de Fórmula (I). A dose diária total tipicamente será na faixa de cerca de 50 µg a cerca de 20 mg que pode ser administrada em uma dose única ou, como doses divididas ao longo do dia.

ADMINISTRAÇÃO RETAL/INTRAVAGINAL

Os compostos da invenção podem ser administrados retalmente ou vaginalmente, por exemplo, na forma de um supositório, pessário, ou lavagem. Manteiga de cacau é uma base de supositório tradicional, porém várias alternativas podem ser usadas como apropriado.

Formulações para administração retal /vaginal administração podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem liberação retardada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

OUTRAS TECNOLOGIAS

Os compostos da invenção podem ser combinados com entidades macromoleculares solúveis, tais como ciclodextrina e derivados adequados destes ou polímeros contendo polietileno glicol, a fim de melhorar sua taxa de dissolução, solubilidade, mascaramento de sabor, biodisponibilidade e/ou estabilidade para uso em qualquer dos modos de administração acima

mencionados.

Complexos de fármaco-ciclodextrina, por exemplo, são encontrados ser geralmente úteis para a maioria das formas de dosagem e vias de administração. Tanto complexos de inclusão quanto de não inclusão podem ser usados. Como uma alternativa para complexação direta com o fármaco, a ciclodextrina pode ser usada como um aditivo auxiliar, isto é, como um veículo, diluente, ou solubilizante. Mais comumente usadas para estes propósitos são alfa-, beta- e gama-ciclodextrinas, exemplos das quais podem ser encontrados nos WO 91/11172, WO 94/02518 e WO 98/55148.

10 KIT-DE-PARTES

Visto que como pode ser desejável administrar uma combinação de compostos ativos, por exemplo, para propósito de tratamento de uma doença ou condição particular, inclui-se no escopo da presente invenção que duas ou mais composições farmacêuticas, pelo menos uma das quais contém um composto de acordo com a invenção, pode convenientemente ser combinada na forma de um *kit* para co-administração das composições.

Desse modo, o *kit* da invenção compreende duas ou mais composições farmacêuticas separadas, pelo menos uma das quais contém um composto de Fórmula (I) de acordo com a invenção, e meios para reter separadamente as referidas composições, tal como um recipiente, uma garrafa dividida, ou pacote de folha de metal dividido. Um exemplo de um tal *kit* é o pacote de empolas familiar usado para a embalagem de comprimidos, cápsulas e similares.

O *kit* da invenção é particularmente adequado para administrar diferentes formas de dosagem, por exemplo, oral e parenteral, para administrar composições separadas em diferentes intervalos de dosagem, ou para titular as composições separadas uma da outra. Para ajudar no seguimento do tratamento, o *kit* tipicamente compreende orientações para administração e pode ser fornecido com um assim chamado auxiliar de memória.

30 DOSAGEM

Para administração para pacientes humanos, a dose diária total dos compostos da invenção é tipicamente na faixa de cerca de 0,5 mg a cer-

ca de 300 mg dependendo, do curso, do modo de administração, preferida na faixa de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg e mais preferida na faixa de cerca de 1 mg a cerca de 20 mg. Por exemplo, administração oral pode requerer uma dose diária total de cerca de 1 mg a cerca de 20 mg, enquanto
5 uma dose intravenosa pode apenas requerer cerca de 0,5 mg a cerca de 10 mg. A dose diária total pode ser administrada em doses únicas ou divididas.

Estas dosagens são baseadas em um paciente humano médio tendo um peso de cerca de 65kg a cerca de 70kg. O medico sera facilmente capaz de determinar doses para pacientes que estão fora desta faixa, tal
10 como crianças e o idoso.

COMBINAÇÕES

Como discutido acima, um composto da invenção exibe atividade de inibidora de bomba de ácido. Um antagonista de bomba de ácido da presente invenção pode ser utilmente combinado com outro composto farmacologicamente ativo, ou com dois ou mais outros compostos farmacologicamente ativos, particularmente no tratamento de doença de refluxo gastroesofágico. Por exemplo, um antagonista de bomba de ácido, particularmente um composto da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido acima, pode ser administrado simultaneamente, sequencialmente ou separadamente em combinação com um ou mais agentes selecionados de:
15
20

- (i) antagonistas de receptor de histamina H_2 , por exemplo, ranitidina, lafutidina, nizatidina, cimetidina, famotidina e roxatidina;
- (ii) inibidores de bomba de próton, por exemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol e lansoprazol;
25
- (iii) misturas antiácidas orais, por exemplo, Maalox[®], Aludrox[®] e Gaviscon[®];
- (iv) agentes protetores da mucosa, por exemplo, polaprezinco, sódio de ecabet, rebamipida, teprenona, cetraxato, sucralfato, cloropiina-cobre e plaunotol;
30
- (v) agentes antigástricos, por exemplo, vacina anti-gastrina, itriglumida e Z-360;

(vi) antagonistas de 5-HT₃, por exemplo, dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapina, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron e indisetron;

5 (vii) agonistas de 5-HT₄, por exemplo, tegaserod, mosaprida, cinitaprida e oxtriptano;

(viii) laxativos, por exemplo, Trifyba[®], Fybogel[®], Konsyl[®], Isogel[®], Regulan[®], Celevac[®] e Normacol[®];

(ix) agonistas de GABA_B, por exemplo, baclofen e AZD-3355;

(x) antagonistas de GABA_B, por exemplo, GAS-360 e SGS-742;

10 (xi) bloqueadores de canal de cálcio, por exemplo, aranidipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina, lomerizina, diltiazem, galopamil, efonidipina, nisoldipine, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipine, isradipina, benidipina, verapamil, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridil, nifedipina, nilvadipina, nimodipina e fasudil;

15 (xii) antagonistas de dopamina, por exemplo, metoclopramida, domperidona e levosulpirida;

(xiii) antagonistas de Taquicinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 e NK-1, por exemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-8,9,10,11-tetraidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etóxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant e 3-[[2-metóxi-5-(trifluorometóxi)fenil] metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S);

20

(xiv) agentes de infecção por *Helicobacter pylori*, por exemplo, claritromicina, roxitromicina, rocitamicina, fluritromicina, telitromicina, amoxicilina, ampicilina, temocilina, bacampicilina, aspoxicilina, sultamicilina, piperacilina, lenampicilina, tetraciclina, metronidazol, citrato de bismuto e subsalicilato de bismuto;

25

(xv) inibidores de sintase de óxido nítrico, por exemplo, GW-274150, tilarginina, P54, guanidioetildisulfeto e nitroflurbiprofen;

30

(xvi) antagonistas de receptor 1 de vanilóide, por exemplo, AMG-517 e GW-705498;

(xvii) antagonistas de receptor muscarínico, por exemplo, trópico, solifenacina, tolterodina, tiotrópio, cimetrópico, oxitrópio, ipratrópio, tiqúiz, dalifenacina e imidafenacina;

(xviii) antagonistas de calmodulina, por exemplo, esqualamina e
5 DY-9760;

(xix) agonistas de canal de potássio, por exemplo, pinacidil, tili-solol, nicorandil, NS-8 e retigabina;

(xx) agonistas beta-1, por exemplo, dobutamina, denopamina, xamoterol, denopamina, docarpamina e xamoterol;

10 (xxi) agonistas beta-2, por exemplo, salbutamol; terbutalina, ar-formoterol, meluadrina, mabuterol, ritodrina, fenoterol, clenbuterol, formote-rol, proca terol, tulobuterol, pirbuterol, bambuterol, tulobuterol, dopexamina e levosalbutamol;

(xxii) beta agonistas, por exemplo, isoproterenol e terbutaline;

15 (xxiii) alfa 2 agonistas, por exemplo, clonidina, medetomidina, lofexidina, moxonidina, tizanidina, guanfacina, guanabenz, talipexol e dex-medetomidina;

(xxiv) antagonistas de endtelina A, por exemplo, bonsetan, a-trasentan, ambrisentan, clazosentan, sitaxsentan, fandosentan e darusentan;

20 (xxv) agonistas de opióide μ , por exemplo, morfina, fentanila e loperamida;

(xxvi) antagonistas de opióide μ , por exemplo, naloxona, bu-prenorfina e alvimopan;

(xxvii) agonistas de motilina, por exemplo, eritromicina, miten-
25 cinal, SLV-305 e atilmotina;

(xxviii) agonista de grelin, por exemplo, capromorelin e TZP-101;

(xxix) estimulantes de liberação de AchE, por exemplo, Z-338 e KW-5092;

30 (xxx) antagonistas de CCK-B, por exemplo, itriglumida, YF-476 e S-0509;

(xxxi) antagonistas de glucagon, por exemplo, NN-2501 e A-

770077;

(xxxii) piperacilina, lenampicilina, tetraciclina, metronidazol, citrato de bismuto e subsalicilato de bismuto;

(xxxiii) antagonistas de peptídeo glucagon-símile-1 (GLP-1),
5 por exemplo, PNU-126814;

(xxxiv) antagonistas de canal 3 de potássio (SK-3) ativado por potássio de condução pequena, por exemplo, apamin, dequalínio, atracurio, pancurônio e tubocurarina

(xxxv) Antagonistas de mGluR5, por exemplo, ADX-10059 e
10 AFQ-056;

(xxxvi) Agonistas de 5-HT₃, por exemplo, pumosetrag(DDP733);

(xxxvii) Agonistas de mGluR8, por exemplo, (S)-3,4-DCPG e mGluR8-A.

Método para avaliar atividades biológicas:

15 A atividade inibidora de bomba de ácido e outras atividades biológicas dos compostos da invenção foram determinadas pelos seguintes procedimentos. Os símbolos têm seus significados usuais no relatório: mL (mililitro(s)), µL (microlitro(s)), Kg (quilogram(s)), g (gram(s)), mg (milligram(s)), µg (microgram(s)), pmol (pico molar(s)), mmol (milimolar(s)), M (massa molar
20 (m³/mol)), mM (massa milimolar), µM (massa micromolar), atm (pressão atmosférica padrão), r.p.m. (revoluções por minuto), quant. (produção quantitativa), nm (nanômetro(s)), min (minuto(s)), Cat# (número de catálogo).

Preparação de vesículas gástricas de estômagos porcinos frescos

25 As vesículas gástricas porcinas para ensaios de inibição de H⁺/K⁺-ATPase foram preparadas a partir de membrana mucosa em estômagos porcinos frescos por homogeneização com um politetrafluoroetileno firmemente ajustada (Teflone®) bromogeneizador em 0,25 M sacarose a 4°C. O pélete bruto foi removido com centrifugação a 20,000 g durante 30 minutos. Em seguida o sobrenadante foi centrifugado a 100,000 g durante 30 minutos. O pélete resultante foi ressuspenso em 0,25 M de sacarose, e então
30 submetida à centrifugação de gradiente de densidade a 132,000 g durante 90 min. As vesículas gástricas foram coletadas da interface na 0,25 M de

camada de sacarose contendo 7% de Ficoll® PM400(Amersham Biosciences). Este procedimento foi realizado em uma sala fria.

Inibição de H⁺/K⁺-ATPase gástrico porcino não gotejante

A inibição de H⁺/K⁺-ATPase gástrico porcino não gotejante foi avaliada de acordo com o método modificado descrito em *Biochemical Pharmacology*, 1988, 37, 2231-2236.

As vesículas isoladas foram liofilizadas, e então mantidas em congelador intenso até uso. Para ensaio de enzima, as vesículas liofilizadas foram reconstituídas com 3 mM de MgSO₄ contendo 40 mM de Bis-tris (pH 6,4 a 37°C).

A reação de enzima foi realizada incubando-se 5 mM de KCl, 3 mM de Na₂ATP, 3 mM de MgSO₄ e 1,0 µg de vesículas reconstituídas durante 30 minutos a 37°C em um final de 60 µl de mistura reacional (40 mM de Bis-tris, pH 6,4) com ou sem o composto de teste. A reação de enzima foi interrompida adicionando-se 10% de sulfato de dodecila de sódio (SDS). Fosfato inorgânico liberado de ATP foi detectado por incubação com mistura de 1 parte de 35 mM de tetraidrato de molibdato de amônio em 15 mM de hidrato de acetato de Zinco e 4 partes de 10% de ácido ascórbico (pH 5,0), resultando em fosfomolibdato, que tem densidade ótica a 750 nm.

Inibição de H⁺/K⁺-ATPase gástrico porcino firme

Inibição de H⁺/K⁺-ATPase gástrica porcina firme foi avaliada de acordo com o método modificado descrito em *Biochemical Pharmacology*, 1988, 37, 2231-2236.

As vesículas isoladas foram mantidas em congelador intenso até do uso. Para ensaio de enzima, as vesículas foram diluídas com 3 mM de MgSO₄ contendo 5 mM de Tris (pH 7,4 a 37°C).

A reação de enzima foi realizada incubando-se 150 mM de KCl, 3 mM de Na₂ATP, 3 mM de MgSO₄, 15 µM de valinomicin e 3,0 µg de vesículas durante 30 minutos a 37°C em um final de 60 µl de mistura reacional (5mM de Tris, pH 7,4) com ou sem o composto de teste. A reação de enzima foi interrompida adicionando-se 10% de SDS. Fosfato inorgânico liberado de ATP foi detectado incubando-se com mistura de 1 parte de 35 mM de tetrai-

drato de molibdato de amônio em 15 mM de hidrato de acetato de zinco e 4 partes de 10% de ácido ascórbico (pH 5,0), resultando em fosfomolibdato, que tem densidade ótica a 750 nm. Os resultados de valores de IC_{50} da atividade de inibição para os compostos de Exemplos são mostrados na Tabela 1.

5 Tabela 1

Exemplo N ^o	IC_{50} (μ M)
1	0,19
2	0,086
3	0,098
4	0,058
5	0,032
6	0,030
7	1,1
8	0,61
9	0,13
10	0,14
11	0,12
12	0,23
13	0,13
14	0,22
15	0,21
16	0,068
17	0,099
18	0,13
19	0,24
20	0,071
21	0,082
22	0,57
23	0,11
24	0,37
25	0,16

Inibição de Na^+/K^+ -ATPase de rim canino

O Na^+/K^+ -ATPase de rim canino em pó (Sigma) foi reconstituído com 3 mM de MgSO_4 contendo 40 mM de Tris (pH 7,4 a 37°C). A reação de enzima foi realizada incubando-se 100 mM de NaCl, 2 mM de KCl, 3 mM de Na_2ATP , 3 mM de MgSO_4 e 12 μg de enzima durante 30 minutos a 37°C em um final de 60 μl de mistura reacional (40 mM de Tris, pH 7,4) com ou sem o composto de teste. A reação de enzima foi interrompida adicionando-se 10% de SDS. Fosfato inorgânico liberado de ATP foi detectado incubando-se com mistura de 1 parte de 35 mM de tetraidrato de molibdato de amônio em 15 mM de hidrato de acetato de zinco e 4 partes de 10% de ácido ascórbico (pH 5,0), resultando em fosfomolibdato, que tem densidade ótica a 750 nm.

Inibição de secreção de ácido no rato perfundido pelo lúmen gástrico

Secreção de ácido no rato perfundido pelo lúmen gástrico foi avaliada de acordo com Watanabe e outro [Watanabe K e outro, *J. Physiol.* (Paris) 2000; 94: 111-116]. Ratos Sprague-Dawley machos, de 8 semanas de idade, privados de alimento durante 18 horas antes do experimento com acesso livre à água, foram anestesiados com uretano (1,4 g/kg, i.p.) e traqueotomizados. Após uma incisão abdominal média, uma cânula de polietileno dual foi inserida no antro cardíaco e o estômago foi perfusado com salina (37 °C, pH 5,0) em uma taxa de 1 ml/min. A produção de ácido no perfusado foi determinada em intervalos de 5 minutos por titulação com 0,02 M de NaOH para pH 5,0. Após a determinação de secreção de ácido basal durante 30 minutos, a secreção de ácido foi estimulada por uma infusão intravenosa contínua de pentagastrina (16 $\mu\text{g/kg/h}$). Os compostos de teste foram administrados por uma injeção de bolo intravenosa ou administração intraduodenal após a secreção de ácido estimulada ter alcançado uma fase platô. A secreção de ácido foi monitorada após a administração.

A atividade foi avaliada por inibição de secreção de ácido total de 0 horas a 1,5 ou 3,5 horas após administração ou a inibição máxima após administração.

Inibição de secreção de ácido gástrico no cão com bolsa de Heidenhain

Cachorros Beagle machos pesando 7 - 15 kg com bolsa de Hei-

denhain [Heidenhain R: *Arch Ges Physiol.* 1879; 19: 148-167] foram usados. Os animais foram deixados recuperar da cirurgia por pelo menos três semanas antes dos experimentos. Os animais foram mantidos em um ritmo de luz-escuro por 12 horas, alojados separadamente. Eles receberam alimento

5 padrão uma vez ao dia às 11:00 horas e água de torneira *ad libitum*, e ficaram em jejum durante a noite antes do experimento, com livre acesso à água. Amostras de suco gástrico foram coletadas durante todo o experimento por drenagem por gravidade a cada 15 minutos. A acidez no suco gástrico foi avaliada por titulação para o ponto máximo de pH 7,0. Secreção de ácido

10 foi estimulada por uma infusão intravenosa contínua de histamina (80 $\mu\text{g/kg/h}$). Administração em bolo intravenoso ou oral dos compostos de teste foi feita 90 minutos após o início da infusão de histamina. A secreção de ácido foi monitorada após a administração. A atividade foi avaliada pela inibição máxima relativa o valor de controle correspondente.

15 O composto do Exemplo 2 mostrou uma boa atividade inibidora.

Ligação de dofetilida humana

Células HEK293S transfectadas de gene relacionado com éter humano a-go-go (HERG) foram preparadas e desenvolvidas internamente. Pasta celular de células HEK-293 expressando o produto de HERG pode ser

20 suspensa em volume de 10-vezes de 50 mM de tampão de Tris ajustado ao pH 7,5 a 25 °C com 2 M de HCl contendo 1 mM de MgCl_2 , 10 mM de KCl. As células foram homogeneizadas usando um homogeneizador Polytron (na energia máxima durante 20 segundos) e centrifugadas a 48,000 g durante 20 minutos a 4°C. O pélete foi ressuspensão, homogeneizado e centrifugado

25 mais uma vez da mesma maneira. O sobrenadante resultante foi descartado e o pélete final foi ressuspensão (volume de 10 vezes de 50 mM de tampão de Tris) e homogeneizado na energia máxima durante 20 segundos. O homogeneizado de membrana foi aliquoteado e armazenado a -80°C até o uso. Uma alíquota foi usada para determinação de concentração de proteína u-

30 sando um Protein Assay Rapid Kit (wako) e Leitora de placa de espectros máximos (Wallac). Todas as manipulações, soluções de matéria-prima e equipamentos foram mantidos no gelo em todos os tempos. Para ensaios de

saturação, os experimentos foram conduzidos em um volume total de 200 µl. A saturação foi determinada incubando-se 36 µl de [³H]-dofetilida, e 160 µl de homogeneizados de membrana (20-30 µg de proteína por cavidade) durante 60 minutos em temperatura ambiente na ausência ou presença de 10 µM de dofetilida em concentrações finais (4 µl) para ligação total ou não específica, respectivamente. Todas as incubações foram terminadas por rápida filtração a vácuo sobre papéis de fibra de vidro embebidos com PEI usando coletora celular Skatron seguido por duas lavagens com 50 mM de tampão de Tris (pH 7,4 a 25 °C). A radioatividade ligada por receptor foi determinada por contagem de cintilação líquida usando contadora Packard LS.

Para o ensaio de competição, os compostos foram diluídos com placas de polipropileno de 96 cavidades como diluições de 4 pontos em formato semilog. Todas as diluições foram realizadas em DMSO primeiro e em seguida transferidas em 50 mM de tampão de Tris (pH 7,4 a 25 °C) contendo 1 mM de MgCl₂, 10 mM de KCl a fim de que a concentração final de DMSO torne-se igual a 1%. Os compostos foram dispensados em triplicado em placas de ensaio (4 µl). Cavidades de ligação total e ligação não específica foram arranjadas em 6 cavidades como veículo e 10 µM de dofetilida em concentração final, respectivamente. O radioligante foi preparado uma concentração final de 5,6 vezes e esta solução foi adicionada à cada cavidade (36 µl). O ensaio foi iniciado por adição de Contas de SPA de poli-L-lisina Ysi (50 µl, 1 mg/cavidade) e membranas (110 µl, 20 µg/cavidade). Incubação foi continuada durante 60 minutos em temperatura ambiente. As placas foram incubadas durante mais 3 horas em temperatura ambiente para as contas assentarem. Radioatividade ligada por receptor foi determinada por contagem usando contadora de placa Wallac MicroBeta.

Permeabilidade de Caco-2

Permeabilidade de Caco-2 foi avaliada de acordo com o método descrito em Shiyin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763 (1997).

Células caco-2 foram desenvolvidas em suportes de filtro (sistema de inserção de multicavidade Falcon HTS) durante 14 dias. O meio de cultura foi removido tanto dos compartimentos ápicos quanto dos basolaterais.

rais e as monocamadas foram pré-incubadas com 0,3 ml de tampão apical preaquecido e 1,0 ml de tampão basolateral durante 0,5 hora a 37°C em um banho de água agitador de 50 ciclos/min. O tampão apical consistido em Solução de Sal Balanceada Hanks, 25 mM de monoidrato de D-glicose, 20 mM de ácido 2-morfolinoetanossulfônico (MES) Tampão Biológico, 1,25 mM de CaCl_2 e 0,5 mM de MgCl_2 (pH 6,5). O tampão basolateral consistido em Solução de Sal balanceada Hanks, 25 mM de monoidrato de D-glicose, 20 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanossulfônico (HEPES) Tampão Biológico, 1,25 mM de CaCl_2 e 0,5 mM de MgCl_2 (pH 7,4). No final da Pré-incubação, os meios foram removidos e a solução de composto de teste (10 μM) em tampão foi adicionada ao compartimento apical. As inserções foram movidas para cavidades contendo tampão basolateral fresco a 1 hora. A concentração de fármaco no tampão foi avaliada por análise de LC/MS.

Taxa de fluxo (F, massa/tempo) foi calculada a partir do declínio da aparência cumulativo de substrato na lateral receptora e o coeficiente de permeabilidade evidente (P_{app}) foi calculado a partir da seguinte equação.

$$P_{\text{app}} (\text{cm/sec}) = (F \times \text{VD}) / (\text{SA} \times \text{MD})$$

onde SA é a área de superfície para transporte (0,3 cm^2), VD é o volume de doador (0.3ml), MD é a quantidade total de fármaco na lateral doadora a $t = 0$. Todos os dados representam o meio de 2 inserções. A integridade da monocamada foi determinada por transporte Lucifer Yellow.

Meia-vida em microsomias de fígado humano (HLM)-1

Os compostos de teste (1 μM) foram incubados com 3,3 mM de MgCl_2 e 0,78 mg/mL de HLM (HL101) em 100 mM de tampão de fosfato de potássio (pH 7,4) a 37°C na placa de 96 cavidades profundas. A mistura reacional foi dividida em dois grupos, um grupo não-P450 e um P450. NADPH foi apenas adicionado à mistura reacional do grupo P450. Uma alíquota de amostras de grupo P450 foi coletada a ponto de tempo de 0, 10, 30, e 60 minutos, onde o ponto de tempo de 0 minutos indicou o tempo quando NADPH foi adicionado na mistura reacional do grupo P450. Uma alíquota de amostras do grupo não P450 foi coletada a ponto de tempo -10 e 65 minutos. Alíquotas coletadas foram extraídas com solução de acetonitrila contendo

do um padrão interno. A proteína precipitada foi girada em centrífuga (2000 rpm, 15 minutos). A concentração de sobrenadante foi avaliada por sistema de LC/MS/MS.

O valor de meia-vida foi obtido plotando-se o logaritmo natural da taxa da área de pico de compostos/ padrão interno *versus* tempo. O declínio da linha do melhor ajuste através dos pontos produz a taxa de metabolismo (k). Este foi convertido em um valor de meia-vida usando a seguinte equação:

$$\text{Meia-vida} = \ln 2 / k$$

Meia-vida em microssomas de fígado humano (HLM)-2

Os compostos de teste (1 μM) foram incubados com 1 mM de MgCl_2 , 1 mM de NADP^+ , 5 mM de ácido isocítrico, 1U/mL de desidrogenase isocítrica e 0,8 mg/mL de HLM em 100 mM de tampão de fosfato de potássio (pH 7,4) a 37°C em um número de placas de 384 cavidades. Em diversos pontos de tempo, uma placa foi removida do incubator e a reação foi terminada com dois volumes de incubação de acetonitrila. A concentração de composto em sobrenadante foi avaliada por sistema de LC/MS/MS. O valor de separação intrínseca foi calculado usando as seguintes equações:

$$\text{Cl}_{\text{int}} (\text{ul/min/mg proteína}) = \frac{k \times \text{volume de incubação}}{\text{Concentração de proteína}}$$

Concentração de proteína

Onde, k = - declínio em (concentrações) vs. tempo (min^{-1})

Estudos de interação de fármaco-fármaco *In vitro* para cinco principais CYPs (fDDI)

CYP1A2 Os compostos de teste (3 μM) foram pré-incubados com CYP1A2 recombinantes (Baculosome lot#21198 Invitrogen, 50 pmol P450/ml) em 100 mM de K^+ Fosfato Tampão (pH 7,4) e sonda 1A2 azul brilhante de 10 μM (Invitrogen) como um substrato durante 5 minutos a 30°C. Reação foi iniciada adicionando-se uma solução de um sistema de regeneração de NADPH aquecido A, que consiste em 0,50 mM de NADP e 10 mM de MgCl_2 , 6,2 mM de ácido DL-Isocítrico e 0,5U/ml de Desidrogenase Isocítrica (ICD). As placas foram colocadas na leitora de placa a 30°C e foram feitas leituras a cada 1,5 minuto, com uma agitação de 10 segundos entre cada leitura durante 15 ciclos. Comprimentos de onda de excitação/emissão

foram 408/465 nm, respectivamente.

CYP2C9 Os compostos de teste (3 μ M) foram pré-incubados com CYP2C9 recombinante (Baculosome lot#20967 Invitrogen, 50 pmol de P450/ml) em 100 mM de tampão de K⁺Fosfato (pH 7,4) e 30 μ M de sonda de MFC (Gentest) como um substrato durante 5 minutos a 37°C. Reação foi iniciada adicionando-se uma solução do sistema de regeneração de NADPH aquecido A. As placas foram colocadas na leitora de placa a 37°C e foram feitas leituras a cada 2,0 minutos, com uma agitação de 10 segundos entre cada leitura durante 15 ciclos. Comprimentos de onda de excitação/emissão foram 408 /535 nm, respectivamente.

CYP2C19 Os compostos de teste (3 μ M) foram pré-incubados com CYP2C19 recombinante (Baculosome lot#20795 Invitrogen, 5 pmol P450/ml) em 100 mM K⁺Fosfato Tampão (pH 7,4) e sonda 2C19 azul brilhante de 10 μ M (Invitrogen) como um substrato durante 5 minutos a 37°C. Reação foi iniciada adicionando-se uma solução do sistema de regeneração de NADPH aquecido A. As placas foram colocadas na leitora de placa a 37°C e foram feitas leituras a cada 1,5 minuto com uma agitação de 10 segundos entre cada leitura durante 15 ciclos. Comprimentos de onda de excitação/emissão foram 408 /465 nm, respectivamente.

CYP2D6 Os compostos de teste (3 μ M) foram pré-incubados com CYP2D6 recombinante (Baculosome lot#21248 Invitrogen, 20 pmol P450/ml) em 100 mM K⁺Fosfato Tampão (pH 7.4) e 1 μ M de 3-[2-(N,N-dietil-N-metilamônio)etil]-7-metóxi-4-metilcumarina (AMMC) sonda (Gentest) como um substrato durante 5 minutos a 37°C. Reação foi iniciada adicionando-se uma solução de um sistema de regeneração de NADPH aquecido B, que consiste em 0,03 mM de NADP e 10 mM de MgCl₂, 6,2 mM de ácido DL-Isocítrico e 0,5 U/ml de ICD. As placas foram colocadas na leitora de placa a 37°C e foram feitas leituras a cada 2,0 minutos com uma agitação de 10 segundos entre cada leitura durante 15 ciclos. Comprimentos de onda de excitação/emissão foram 400 /465 nm, respectivamente.

CYP3A4 Os compostos de teste (3 μ M) foram pré-incubados com CYP3A4 recombinante (Baculosome lot#20814 Invitrogen, 5 pmol de

P450/ml) em 100 mM K⁺Fosfato Tampão (pH 7,4) e sonda vermelha brilhante de 2 μ M (Invitrogen) como um substrato durante 5 minutos a 30°C. Reação foi iniciada adicionando-se uma solução do sistema de regeneração de NADPH aquecido A. As placas foram colocadas na leitora de placa a 30°C e foram feitos intervalos mínimos de leitura com uma agitação de 10 segundos entre cada leitura durante 15 ciclos. Comprimentos de onda de excitação/emissão foram 530 /595 nm, respectivamente.

A interação fármaco-fármaco foi avaliada pela taxa de formação de metabólito calculada com um declínio (Tempo vs. Unidades de fluorescência) na região linear ou pela porcentagem de inibição pelos compostos de teste calculados pela seguinte equação.

$\% = \{(v_o - v_i)/v_o\} \times 100$, em que v_o é uma taxa de reação de controle (nenhum composto de teste) e v_i é uma taxa de reação na presença do composto de teste.

15 Ensaio de I_{HERG}

Células HEK293 tranfectadas de gene relacionado com éter humano a-go-go (HERG) são preparadas e cultivadas internamente. A metodologia para transfecção estável deste canal em células HEK pode ser encontrada em outro lugar (Z.Zhou e outro, 1998, *Biophysical journal*, 74, 230-241). No dia do experimento, as células são colhidas de frascos de cultura e armazenadas como suspensão celular em uma solução externa padrão (veja abaixo de sua composição). Na atmosfera ambiente de 23°C. As células são estudadas entre 0,5-5 horas após a colheita.

Correntes HERG são estudadas usando uma técnica de grampo de emplastro padrão do modo célula inteira. Durante o experimento, as células são superfundidas com uma solução externa padrão da seguinte composição; (mM) NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; Glicose, 10; HEPES, 5; pH 7,4 com NaOH. Registros de célula inteira são feitos usando um amplificador de grampo de emplastro e pipetas de emplastro que têm uma resistência de 1-3M Ω quando carregados com a solução interna padrão da seguinte composição; (mM); KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7.2 com KOH. Apenas aquelas células com resistências ao acesso abaixo de

10 MOhm e resistências ao selo sobre 1GOhm são aceitas para outro experimento. Compensação de resistência às séries é aplicada até um máximo de 80% sem qualquer subtração por vazamento. Seguindo a obtenção de centrifugação de célula inteira e tempo suficiente para diálise celular com
 5 solução de peptídeo (>5 min), a membrana é despolarizada de uma contenção potencial de - 80 mV a + 30mV durante 1000 ms seguido por uma rampa de voltagem descendente (taxa 0,5 mV msec⁻¹) novamente para a contenção potencial. Esta despolarização e rampa são aplicadas às células continuamente a cada 4 segundos (0,25 Hz). A amplitude da corrente máxima eliciada em torno de -40 mV durante a rampa é avaliada. Uma vez que respostas de corrente evocadas estáveis de mudanças mínimas na amplitude são obtidas na solução externa, o composto de teste é aplicado durante 10-20 minutos com dosagem múltipla em única célula. As células são também expostas à dose elevada de dofetilida (5 µM), um bloqueador de IKr específico, para
 10 avaliar a corrente endógena insensível.

Todos os experimentos são realizados a 23±1°C. Correntes de membranas evocadas são registradas *on line* em um computador, filtradas a 500-1000 Hz (Bessel -3dB) e tiradas amostras a 1-2 KHz. Osmolaridade e mudança de pH induzidas pelo composto de teste em solução externa serão
 20 examinadas na concentração mais elevada.

O meio aritmético destes dez valores de corrente de pico é calculado sob condições de controle e na presença de fármaco. Diminuição de porcentagem de I_N em cada experimento é obtida pelo valor de corrente normalizado usando a seguinte fórmula: $I_N = (I_C - I_D) / (I_C - I_{dof}) \times 100$, onde I_C é
 25 o valor médio de corrente sob condições de controle, I_D é o valor médio de corrente na presença de composto de teste e I_{dof} é o valor médio de corrente em aplicação de dofetilida. Experimentos separados são realizados e os dados reunidos do meio aritmético de cada experimento são definidos como o resultado do estudo.

30 1. Biodisponibilidade em rato

Ratos adultos da linhagem Sprague-Dawley foram usados. Um a dois dias antes dos experimentos todos os ratos foram preparados por canu-

lação da veia jugular direita sob anestesia. A cânula foi exteriorizada na nuca do pescoço. Amostras de sangue (0,2-0,3 mL) foram tiradas da veia jugular nos intervalos até 24 horas após administrações intravenosas ou orais do composto de teste. As amostras foram congeladas até a análise. A biodisponibilidade foi avaliada calculando-se o quociente entre a curva de concentração de plasma (AUC) seguindo administração oral ou administração intravenosa.

2. Biodisponibilidade em cachorro

Cachorros Beagle adultos foram usados. Amostras de sangue (0,2-0,5 mL) foram tiradas da veia cefálica em intervalos de até 24 horas após administrações intravenosas ou orais do composto de teste. As amostras foram congeladas até a análise. A biodisponibilidade foi avaliada calculando-se o quociente entre a curva de concentração de plasma (AUC) seguindo a administração oral ou administração intravenosa.

3. Ligação de proteína plasmática

Ligação de proteína plasmática do composto de teste (1 μ M) foi avaliada pelo método de diálise de equilíbrio usando equipamento tipo placa de 96 cavidades. Spectra-Por®, membranas de celulose regeneradas (corte de peso molecular 12,000-14,000, 22 mm x 120 mm) foram embebidas durante a noite em água destilada, em seguida durante 20 minutos em 30% de etanol, e finalmente durante 15 minutos em tampão de diálise (salina tampoadada de fosfato de Dulbecco, pH7.4). Plasma congelado de humano, ratos Sprague-Dawley, e cachorros Beagle foram usados. O equipamento de diálise foi montado e adicionados 150 μ L de plasma fortificado pelo composto a um lado de cada cavidade e 150 μ L de tampão de diálise ao outro lado de cada cavidade. Após 4 horas de incubação a 37°C durante 150 r.p.m, alíquotas de plasma e tampão foram experimentados. O composto em plasma e tampão foram extraídos com 300 μ L de acetonitrila contendo compostos padrão internos para análise. A concentração do composto foi determinada com análise de LC/MS/MS.

A fração do composto não ligado foi calculada pela seguinte equação:

$$f_u = 1 - \left\{ \left([\text{plasma}]_{eq} - [\text{tampão}]_{eq} \right) / \left([\text{plasma}]_{eq} \right) \right\}$$

em que $[\text{plasma}]_{eq}$ e $[\text{tampão}]_{eq}$ são as concentrações do composto em plasma e tampão, respectivamente.

Solubilidade aquosa

5 Solubilidade aquosa nos meios (a)-(c) foi determinada pelo seguinte método:

Câmaras Whatman mini-UniPrep (Clifton, NJ, USA) contendo mais do que 0,5 mg de composto e 0,5 mL de cada meio foram agitadas durante a noite (durante 8 horas) em temperatura ambiente. Todas as amostras
10 foram filtradas através de uma membrana de Difluoreto de Polivinilideno (PVDF) de 0,45 μm no êmbolo da Whatman mini-UniPrep antes da análise. Os filtrados foram ensaiados por HPLC.

<meio>(a) Fluido gástrico estimulado com nenhuma enzima (SGN) a pH 1,2: Dissolver 2,0 g de NaCl em 7,0 mL de 10 M de HCl e água
15 suficiente para fazer 1000 mL; (b) Salina de tampão de fosfato (PBS) a pH 6,5: Dissolver 6,35 g de KH_2PO_4 , 2,84 g of Na_2HPO_4 e 5,50 g de NaCl em água suficiente para fazer 1000 mL, ajustando o pH para 6,5; (c) 3,94 mg de taurocolato de sódio (NaTC) e 1,06 mg de 1-palmitoil-2-oleil-L-fosfatidilcolina (POPC) em 1 mL de PBS (pH 6,5).

20 Estimativa de depuração hepática usando a estabilidade metabólica em hepatócitos humanos

Os compostos testados (1 μM) foram estaticamente incubados com hepatócitos de humano a 37 °C em a 95 % de ar/ 5 % de CO_2 com densidade celular alvo de $0,5 \times 10^6$ células/mL e um volume total de 50 μL . A incubação foi interrompida em cada ponto de tempo pela adição de acetonitrila
25 gelado (ACN). Aliquotas de amostras foram misturadas 10 % de ACN contendo um padrão interno para análise de LC/MS/MS. Após as amostras serem sonicadas durante 10 minutos, as amostras foram centrifugadas a 2,000 rpm durante 15 minutos, e em seguida o sobrenadante foi transferido para
30 as outras placas para análise. As concentrações de composto em sobrenadante foram avaliadas por sistema de LC/MS/MS.

As taxas de desaparecimento de compostos testados foram ob-

tidas plotando-se o logaritmo comum da taxa de área de pico de compostos / padrão interno *versus* tempo. O declínio da linha de melhor ajuste através dos prontos produziu a taxa de metabolismo (k_e). Este valor foi representado em escala para estimar a hepatocelularidade, peso do fígado e corporal para
 5 fornecer um valor de depuração intrínseco (CL_{int}) em ml/min/kg como ilustrado na equação 1. A depuração hepática (CL_h) foi prognosticada para este valor de depuração intrínseca usando o modelo de tubo paralelo como mostrado na Equação 2. A depuração prognosticada dividida pelo fluxo sanguíneo hepático (Q_h) forneceu a taxa de extração (E_h) (Equação 3).

10 Equação 1: $k_e \times (\text{g fígado/kg peso corporal}) \times (\text{ml incubação / número de células em incubação}) \times (\text{células/g fígado})$

Equação 2: $CL_h = Q_h \times \{ 1 - \exp (-CL_{int} / Q_h) \}$

Equação 3: $E_h = CL_h / Q_h$

Em que, "g peso do fígado /kg peso corporal" é 21, "Células / g
 15 fígado" é $1,2 \times 10^8$, "ml incubação/ número de células em incubação" é $2,0 \times 10^{-6}$, e Q_h é 20 ml/min/kg.

Supondo que o metabolismo hepático seja a rotina principal de eliminação de fármaco, a exposição sistêmica (AUC_{po}) após a administração oral é calculada usando Equação 4.

20 Equação 4 $AUC_{po} = \text{Dose} \times (1-E_h) / CL_h$

Método para ensaiar compostos fototóxicos potenciais:

O potencial fototóxico foi avaliado no estrito de acordo com o método descrito nas normas de OECD para Testing of Chemicals 432 (2002). Clorpromazina (CPZ) e sulfato de n-dodecila de sódio (SDS) foram
 25 usados como controles positivos e negativos, respectivamente.

Células de clone 31, Balb/3T3 (ATCC, CCL-163) foram semeadas em placas de 96 cavidades (Nunc, 167008) em uma densidade de 1×10^4 células/cavidade. As células foram incubadas sob uma condição padrão (37°C , uma atmosfera umidificada de 95% de ar e 5% de CO_2) dentro
 30 do meio de cultura DMEM (GIBCO; cat#11885-084) durante 24 horas. Seguindo a incubação, o meio de cultura DMEM foi descartado e as células foram cuidadosamente lavadas com 150 μl de Solução de Sal Balanceada

de Earle (EBSS; Sigma, Cat#E3024), em seguida adicionados 100 µl de solução do composto de teste em EBSS ou controle de solvente (EBSS contém 1% de dimetilsulfóxido ou 1% de etanol). A placa foi preparada em duplicata. Todas as placas foram incubadas sob a condição padrão durante 60 minutos no escuro. Uma das placas duplicadas foi usada para determinação de citotoxicidade (-Irr) e mantida em temperatura ambiente no escuro durante 50 minutos. Para a determinação de fotocitotoxicidade (+Irr), outra foi exposta ao simulador solar (irradiação de UVA: 1,7mW/cm²; SOL500, Dr. Honle UV Technology, Alemanha) durante 50 minutos (dose de UVA = 5 joules / cm²). Em seguida as soluções foram descartadas das duas placas e imediatamente lavadas com 150 µl de EBSS com cuidado. As células foram também incubadas com 150 µl / célula de meio DMED durante 18 – 22 hr.

Após a incubação, o meio de cultura foi descartado, as células foram cuidadosamente lavadas com 150 µl de EBSS e em seguida imediatamente incubadas com 100 µl/cavidade de um 50 µg/ml de vermelho neutro (NR) cloridrato de (3-amino-7-dimetilamino-2-metilfenazina, Kanto Chemical Co., Inc., Japão) em DMEM sem soro durante 3 horas sob condição padrão. Após a incorporação de vermelho neutro no lisossoma celular, o meio NR-DMED foi descartado e as células foram cuidadosamente lavadas com 150 µl de EBSS. Os exatos 150µl de etanol/ácido acético /água (50:1:49) foram adicionados a cada cavidade de placa e a extração foi realizada durante 10 minutos agitando-se suavemente em temperatura ambiente. A densidade ótica (OD) do extrato de NR foi avaliada a 540 nm usando um espectrômetro (leitora de placa, POLARstar OPTIMA; BMG Labtechnologies, Alemanha). Os valores de OD foram usados para calcular o valor do efeito foto médio (MPE) usando OECD o *software* fornecido por "3T3 NRU Phototox". (Versão 2.0, Federal Institute for Risk Assessment, Alemanha). Os resultados para o controle (CPZ e SDS) foram usados a garantia da qualidade do ensaio.

O valor de MPE < 0,1 foi avaliado como "não-fototoxicidade"; valor de MPE ≥ 0,1 e < 0,15 foi avaliado como "fototoxicidade provável" e valor de MPE ≥ 0,15 foi avaliado como "fototoxicidade".

Exemplos

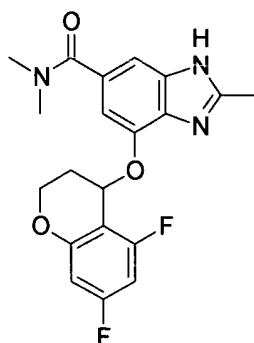
Os seguintes exemplos são fornecidos para propósito de outra ilustração apenas e não destinam-se a ser limitações na invenção descrita. A menos que estabelecido de outra maneira nos seguintes exemplos, condições experimentais gerais são como segue: todas as operações foram realizadas em temperatura local ou ambiente, isto é, na faixa de 18-25 °C; a evaporação de solvente foi realizada usando um evaporador giratório sob pressão reduzida com uma temperatura de banho de até 60 °C; as reações foram monitoradas por cromatografia de camada fina (TLC) e tempos de reação são determinados apenas para ilustração; pontos de fusão (mp) determinados são incorretos (polimorfismo pode resultar em diferentes pontos de fusão); a estrutura e pureza de todos os compostos isolados foram asseguradas por pelo menos uma das seguintes técnicas: TLC (placas de TLC pré-revestidas por sílica-gel 60 F₂₅₄ de Merck ou placas de TLC pré-revestidas por gel NH₂ de Merck (uma sílica-gel revestida por amina) F_{254s}), espectrometria de massa, espectros de ressonância magnética nuclear (RMN), espectros de absorção por infravermelho (IR) ou microanálise. As produções são determinadas para propósito ilustrativo apenas. Cromatografia de coluna instantânea foi realizada usando Biotage KP-SIL (40-63 µm), Biotage KP-NH (uma sílica-gel revestida por amina) (40-75 µm), Fuji Silysia amino gel (30-50 µm) ou Wako sílica-gel 300HG (40-60 µm). Reações por micro-ondas foram realizadas usando Otimizador Personal Chemistry Emrys ou iniciador Biotage. TLC preparativa foi realizada usando placas de TLC pré-revestidas por sílica-gel Merck 60 F₂₅₄ (espessura de 0,5 ou 1,0 mm).

Todos os dados de massa foram obtidos em dados espectrais de massa de baixa resolução (ESI) usando ZMD[®] ou ZQ[®] (Waters) e espectrômetro de massa. Os dados de RMN foram determinados a 270 MHz (espectrômetro JEOL JNM-LA 270) ou 300 MHz (espectrômetro JEOL JNM-LA300) usando clorofórmio deuterado (99,8%) ou sulfóxido de dimetila (99,9%) como solvente a menos que de outro modo indicado, relativo ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno em partes por milhão (ppm); abreviações convencionais são usadas: s = singlete, d = duplete, t = tripleto, m = multiplete, dd =

duplete de duplete, br. = amplo etc. Os espectros de IV foram avaliados por um espectrofotômetro de infravermelho de transformação Fourier (Shimazu FTIR-8300). As Rotações óticas foram avaliadas usando um Polarímetro JASCO DOP-370 e P-1020 Digital (Japan Spectroscopic CO, Ltd.).

5 Exemplo 1

4-[(5,7-Difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida



ETAPA 1: N-{4-Bromo-2-nitro-6-[(fenilmetil)óxi]fenil}acetamida

A uma solução de 4-bromo-2-nitro-6-[(fenilmetil)óxi]anilina (33,0 g, 102 mmols, WO 2004054984) e anidrido acético (14,5 mL, 153 mmols) em ácido acético (90 mL) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) a 70°C. A mistura foi agitada a 70°C durante 20 minutos. Após resfriar para temperatura ambiente, água (800 mL) foi adicionada, e o precipitado formado foi coletado por filtração, e lavado com diisopropil éter para fornecer o composto do título como um sólido marrom (30,9 g, 83%).

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (br, s, 1H), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm, MS (ESI) *m/z*: 365 (M+H)⁺.

ETAPA 2: N-{4-ciano-2-nitro-6-[(fenilmetil)óxi]fenil}acetamida

Uma mistura de N-{4-bromo-2-nitro-6-[(fenilmetil)óxi]fenil}acetamida (6,5 g, 17,8 mmols, ETAPA 1), cianeto de zinco (4,18 g, 35,6 mmols), e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (2,06 g, 1,78 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (100 mL) foi aquecida para 170°C durante 20 minutos no sintetizador de micro-onda (Biotage, Emrys Optimizer). Após resfriar para temperatura ambiente, a suspensão foi filtrada, e lavada com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, secadas sobre sulfato de mag-

nésio, e concentradas em vácuo. O sólido residual foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com hexano/acetato de etila (3:1) para fornecer o composto do título como um sólido branco (5,5 g, 99%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53-7,33 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,21 (s, 3H) ppm, MS (ESI) m/z: 312 (M+H)⁺, 310 (M-H)⁻.

ETAPA 3: 2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol-6-carbonitrila

Uma mistura de *N*-{4-ciano-2-nitro-6-[(fenilmetil)óxi]fenil} acetamida (5,5 g, 17,7 mmols, ETAPA 2) e pó de ferro (2,96 g, 53,0 mmols) em ácido acético (90 mL) foi refluxada com agitação durante 2 horas. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi despejado em água, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila/metanol (20:1). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título como um sólido marrom (3,82 g, 82%).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 7,64 (s, 1H), 7,64-7,27 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,50 (s, 3H) ppm, MS (ESI) m/z: 264 (M+H)⁺, 262 (M-H)⁻.

ETAPA 4: ácido 2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol-6-carboxílico

Uma solução de 2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol-6-carbonitrila (3,82 g, 14,5 mmols, ETAPA 3) e hidróxido de potássio (85%, 10,2 g, 15,4 mmols) em etileno glicol (50 mL) foi aquecida para 170°C durante 20 minutos no sintetizador de micro-onda (Biotage, Emrys Optimizer). Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi acidificada com 2M de solução de ácido clorídrico aquosa (pH = 3). O sólido precipitado foi coletado por filtração para fornecer o composto do título como um sólido branco (3,83 g, 93%).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 270 MHz) δ: 12,68 (br, s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64-7,01 (m, 7H), 5,33 (s, 2H), 2,50 (s, 3H) ppm, MS (ESI) m/z: 283 (M+H)⁺, 281 (M-H)⁻.

ETAPA 5: *N,N*,2-Trimetil-4-[(fenilmetil)óxi]-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida

Uma mistura de ácido 2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1*H*-benzimidazol-6-carboxílico (5,0 g, 17,7 mmols, ETAPA 4), cloridrato de dimetilamina (4,33 g, 53,1 mmols), hexafluorofosfato de 2-[1*H*-benzotriazol-1-il]-1,1,3,3-tetrametilurônio (10,1 g, 26,6 mmols), e trietilamina (10,7 g, 106 mmols) em *N,N*-dimetilformamida (80 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi diluída com acetato de etila/metanol (20:1), e lavada com solução aquosa de cloreto de amônio saturada. A camada orgânica foi seca da sobre sulfato de magnésio, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluição de gradiente de acetato de etila apenas para acetato de etila : metanol 5 : 1) para fornecer o composto do título como um sólido branco (4,90 g, 89 %).

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,47-7,23 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,95 (br, s, 6H), 2,54 (s, 3H) ppm (-NH não foi observado).

MS (ESI) m/z: 310 (M+H)⁺, 308 (M-H)⁻.

ETAPA 6: *N,N*,2-Trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(fenilmetil)óxi]-1*H*-benzimidazol-6- carboxamida

A uma suspensão de *N,N*,2-trimetil-4-[(fenilmetil)óxi]-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida (928 mg, 3,0 mmols, ETAPA 5) em *N,N*-dimetilformamida (20 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 180 mg, 4,50 mmols) a 0°C. Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, a mistura reacional foi resfriada para 0°C. À mistura foi adicionado cloreto de 4-metilbenzenosulfonila (572 mg, 3,00 mmols) a 0°C, e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi despejada em água, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluição de gradiente de diclorometano apenas para acetato de etila apenas) para fornecer o composto do título como um sólido branco (1.00 g, 72%).

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,40-7,22 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,11 (br, s, 3H),

2,89 (br, s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) ppm.

MS (ESI) m/z : 464 (M+H)⁺.

ETAPA 7: 4-Hidróxi-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida

5 Uma mistura de *N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-[(fenilmetil)óxi]-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida (350 mg, 0,756 mmol, ETAPA 6) e 20% de hidróxido de paládio (1,20 g) em ácido acético (20 mL) foi agitada sob gás de hidrogênio (4 atmosferas) durante 4 horas. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O

10 resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (elução de gradiente de acetato de etila apenas para acetato de etila : metanol 5 : 1) para fornecer o composto do título como um sólido branco (131 mg, 36 %).

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ : 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,14 (br, s, 3H), 3,01 (br, s, 3H), 2,79 (s, 3H),

15 2,40 (s, 3H) ppm (-OH não foi observado),

MS (ESI) m/z : 374 (M+H)⁺, 372 (M-H)⁻.

ETAPA 8: 4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida

ETAPA 8-1: 5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-ol

20 A uma solução de 5,7-difluoro-2,3-diidro-4*H*-cromen-4-one (14,2 g, 77,0 mmols, US 20050038032) em metanol (200 mL) foi adicionado boroi-dreto de sódio (3,50 g, 92,5 mmols) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada na mesma temperatura durante 1 hora, e evaporada para remover o metanol. O resíduo foi saciado com água, e extraído com acetato de etila. O extrato foi

25 lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio, e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano : acetato de etila = 3 : 1 como um eluente) para fornecer o composto do título como um sólido cinza (9,64 g, 67%).

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ : 6,47-6,36 (m, 2H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,36-4,20

30 (m, 2H), 2,16-1,92 (m, 3H) ppm.

ETAPA 8-2: 4-[(5,7-Difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida

A uma mistura agitada de 4-hidróxi-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida (110 mg, 0,294 mmol, ETAPA 7),
 5 5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-ol (164 mg, 0,884 mmol, ETAPA 8-1) e
 trifenilfosfina (232 mg, 0,884 mmol) em tolueno (5 mL) foi adicionado azodi-
 carboxilato de diisopropila (DIAD) (179 mg, 0,884 mmol) em temperatura
 ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 6
 horas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia
 10 de coluna em sílica-gel (acetato de etila : hexano eluição de gradiente de 1 :
 20 para 10 : 1) para fornecer uma mistura do composto do título e óxido de
 trifenilfosfina (280 mg, bruto) como sólido branco, que foi usado na etapa
 seguinte sem outra purificação.

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,31 (d, *J*
 15 = 8,1 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,54-6,22 (m, 2H), 5,93 (br, s, 1H), 4,40 (t, *J* =
 10,8 Hz, 1H), 4,27 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,15 (br, s, 3H), 3,03 (br, s, 3H), 2,79
 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,40-2,21 (m, 1H), 2,19-1,73 (m, 1H) ppm.

MS (ESI) *m/z*: 542 (M+H)⁺, 540 (M-H)⁻.

ETAPA 9: 4-[(5,7-Difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-
 20 benzimidazol-6- carboxamida

A uma solução de 4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-
N,N,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)-sulfonil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida (280
 mg, bruta, ETAPA 8) em tetraidrofurano (8 mL) e metanol (4 mL) foi adicio-
 nado hidróxido de sódio (165 mg, 4,1 mmols) em temperatura ambiente. A-
 25 pós agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura foi saciada
 com solução aquosa de diidrogenofosfato de sódio, e extraída com acetato
 de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de
 magnésio e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromato-
 grafia de coluna em sílica-gel (eluição de gradiente de diclorometano apenas
 30 para acetato de etila : metanol 10 : 1) para fornecer o composto do título co-
 mo um sólido branco (74 mg, 65% de para 2 ETAPAS).

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,27 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,51-6,33 (m, 2H),

5,87-5,69 (m, 1H), 4,41-4,25 (m, 2H), 3,10 (br, s, 6H), 2,56 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 1H) ppm (-NH não foi observado).

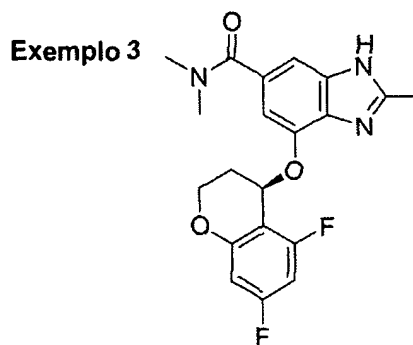
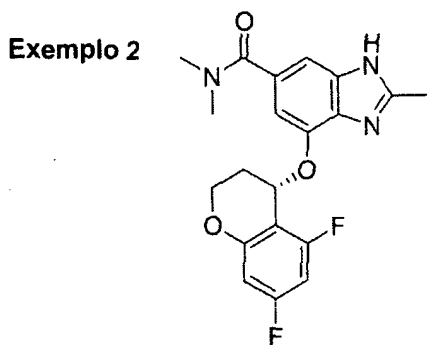
MS (ESI) m/z : 388 (M+H)⁺, 386 (M-H)⁻.

Exemplo 2

- 5 (-)-4-(((4S)-5,7-Difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi)-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida e

Exemplo 3

- (+)-4-(((4R)-5,7-Difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi)-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida



- 10 A fração-1 (582 mg) e fração-2 (562 mg) foram preparadas a partir de 4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-N,1,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida racêmica (1,63 g, ETAPA 9 no Exemplo 1) por HPLC como segue.

Condição de isolamento

- 15 Coluna: CHIRALCEL OJ-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)
Fase móvel: *n*-Hexano / Etanol / Dietilamina (95 / 5 / 0,1)
Taxa de fluxo: 18,9 mL/min

(-)-4-(((4S)-5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi)-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida (fração-1)

- 20 ¹H RMN: os dados de espectro foram idênticos àqueles do racemato
rotação ótica: $[\alpha]_D^{23} = -101,1^\circ$ (c = 1,00, Metanol)
tempo de retenção: 14 min

(+)-4-(((4R)-5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi)-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida (fração-2)

- 25 ¹H RMN: os dados de espectro foram idênticos àqueles do racemato

rotação ótica: $[\alpha]_D^{23} = +104,2^\circ$ (c = 1.00, Metanol)

tempo de retenção: 18 min

O seguinte é o método alternativo para sintetizar (-)-4-[[[(4S)-5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-chromen-4-il)óxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida.

ETAPA 1: 6-bromo-2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol

Uma mistura de N-{4-bromo-2-nitro-6-[(fenilmetil)óxi]fenil} acetamida (120 g, 329 mmols, ETAPA 1 no Exemplo 1) e iron powder (55.1 g, 986 mmols) em ácido acético (500 mL) foi refluxada com agitação durante 6 horas. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi diluído com acetato de etila (1,5 L). Os precipitados resultantes foram filtrados através de uma almofada de Celite, e lavados com acetato de etila (500 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi diluído com acetato de etila (200 mL). A salmoura (800 mL) foi adicionada à mistura orgânica, os precipitados brancos resultantes foram coletados por filtração, e lavados com água (200 mL) e dietil éter (200 mL). O sólido branco foi dissolvido com diclorometano/metanol (10 : 1, 1,0 L), secado sobre sulfato de magnésio, e concentrado. O sólido foi triturado com dietil éter (300 mL), coletado por filtração, e secado em vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco (54,7 g, 53%).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ : 7,63-7,28 (m, 7H), 5,38 (s, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm. (NH não foi observado).

MS (ESI) m/z: 317 (M+H) $^+$, 315 (M-H) $^-$.

ETAPA 2: 6-Bromo-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol

A uma suspensão de 6-bromo-2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol (79,2 g, 250 mmols, ETAPA 1) em N,N-dimetilformamida (500 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60% de em óleo mineral, 12,0 g, 300 mmols) a 0 °C. Após agitar em temperatura ambiente durante 20 minutos, a mistura reacional foi resfriada para 0 °C. À mistura foi adicionado cloreto de 4-metilbenzenosulfonila (47,6 g, 250 mmols) at 0 °C, e a mistura reacional foi

agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi saciada com água (800 mL), e os precipitados brancos foram coletados por filtragem, lavados com diisopropil éter (500 mL), e secados em vácuo a 70 °C durante 7 horas para fornecer o composto do título como um sólido branco (116 g, 98%).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 270 MHz) δ: 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,53-7,34 (m, 7H), 7,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,38 (s, 3H) ppm.

MS (ESI) *m/z*: 471 (M+H)⁺, 469 (M-H)⁻.

10 ETAPA 3: *N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(fenilmetil)óxi]-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida

Uma mistura de 6-bromo-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(fenilmetil)óxi]-1*H*- benzimidazol (53,0 g, 112 mmols, ETAPA 2) e tetracis (trifenilfosfina)paládio (0) (25,9 g, 22,4 mmols) em 2M de solução de tetraidrofurano de dimetilamina (580 mL) foi agitada a 65 °C sob gás de monóxido de carbono (1 atmosfera) durante 32 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, e diluída com acetato de etila (600 mL). A mistura orgânica foi lavada com solução aquosa de cloreto de amônio saturada (800 mL) e salmoura (500 mL), secada sobre sulfato de magnésio e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano : acetato de etila eluição de gradiente de 1 : 2 para 1 : 3) para fornecer o composto do título como um sólido branco (21,8 g, 42%).

¹H RMN: os dados de espectro foram idênticos à ETAPA 6 no Exemplo 1.

25 ETAPA 4: 4-Hidróxi-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida

Uma mistura de *N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(fenilmetil)óxi]-1*H*- benzimidazol-6-carboxamida (29.0 g, 62,6 mmols, ETAPA 3) e 10% de paládio sob carbono (6,0 g) em tetraidrofurano (200 mL) foi agitada sob gás de hidrogênio (1 atmosfera) em temperatura ambiente durante 24 horas. Mais 4,0 g de 10% de paládio sob carbono foram adicionados, e a mistura foi agitada sob gás de hidrogênio (1 atmosfera) em temperatura ambiente durante mais 6 horas. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada

de Celite, e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco (23,0 g, 98 %).

¹H RMN: os dados de espectro foram idênticos à ETAPA 7 no Exemplo 1.

ETAPA 5: Metil 3-(3,5-difluorofenóxi)acrilato

5 Uma solução de 3,5-difluorofenol (35,5 g, 273 mmols) e propiolato de metila (25,0 mL, 300 mmols) em acetonitrila (109 mL) foram adicionados a uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio em tetraidrofurano (1,0 M solução comercial, 109 mL, 109 mmols) em temperatura ambiente durante um período de 2 horas. Após adição completa da solução, a mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com tolueno (350 mL) e a mistura orgânica foi lavada duas vezes com água (250 mL x 2), secado sobre sulfato de magnésio, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em amino gel (hexano : acetato de etila = 3 : 2 como um eluente) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (60,0 g, quant, 1 : 1 mistura de *cis*- e *trans*- isômeros).

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz,) δ: 7,72 (d, *J* = 10,8 Hz, 0,5H), 6,83 (d, *J* = 5,4 Hz, 0,5H), 6,74-6,49 (m, 3H), 5,68 (d, *J* = 10,8 Hz, 0,5H), 5,28 (d, *J* = 5,4 Hz, 0,5H), 3,76 (s, 3H) ppm.

ETAPA 6: 3-(3,5-difluorofenóxi)propanoato de metila

20 Uma mistura de 3-(3,5-difluorofenóxi)acrilato de metila (60,0 g, 280 mmols, ETAPA 5), e 10% de paládio sob carbono (1.0 g) em metanol (300 mL) foi agitada sob gás de hidrogênio (1 atmosfera) em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de Celite, e lavada com tolueno (100 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (61,0 g, quant) como um óleo incolor, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 6,56-6,21 (m, 3H), 4,21 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H) ppm.

ETAPA 7: 5,7-difluoro-2,3-diidro-4*H*-cromen-4-ona

30 Uma mistura de 3-(3,5-difluorofenóxi)propanoato de metila (11,6 g, 53,7 mmols, ETAPA 6) e ácido trifluorometanossulfônico (23,2 mL, 2,0 mL/g de substrato) foi agitada a 80 °C durante 2 horas. Após resfriar para

temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com água (120 mL), e extraída com tolueno (120 mL). A camada orgânica foi lavada sucessivamente com solução aquosa de carbonato de potássio (50 mL), água (50 mL), e secada sobre sulfato de magnésio. A mistura orgânica foi concentrada em vácuo para fornecer o composto do título (8,75 g, 88%) como um sólido branco, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 6,51-6,40 (m, 2H), 4,55-4,50 (m, 2H), 2,86-2,75 (m, 2H) ppm.

ETAPA 8: (+)-5,7-Difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-ol

A uma mistura de 1M de solução de tolueno de (S)-tetraidro-1-metil-3,3-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (5,43 mL, 5,43 mmols) e tetraidrofurano (40 mL) foram adicionados 2M de solução tetraidrofurano de complexo de borano-sulfeto de metila (29,8 mL, 59,7 mmols) a 0 °C e a mistura foi agitada durante 20 minutos. À mistura foi adicionada uma solução de 5,7-difluoro-2,3-diidro-4*H*-cromen-4-ona (10,0 g, 54,3 mmols, ETAPA 7) em tetraidrofurano (70 mL) a 0 °C durante um período de 1 hora, e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 1 hora. A mistura reacional foi saciada com metanol (50 mL) e agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano : acetato de etila = 4 : 1 como um eluente) para fornecer sólidos brancos brutos (8,85 g, 86%ee). Os sólidos foram recristalizados de hexano (300 mL) para fornecer o composto do título como um cristal agulha incolor (5,90 g, 58%, >99%ee).

^1H RMN: os dados de espectro foram idênticos àqueles do racemato (ETAPA 8-1 no Exemplo 1).

rotação ótica: $[\alpha]_D^{24} = +143,6^\circ$ ($c = 1,00$, Metanol).

ETAPA 9: (-)-4-[(4*S*)-5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il]óxi]-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida

A uma mistura agitada de 4-hidróxi-*N,N*,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*- benzimidazol-6-carboxamida (21,2 g, 56,8 mmols, ETAPA 4), (+)-5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-ol (15,86 g, 85,1 mmols, ETAPA 8) e tributilfosfina (22,9 g, 113 mmols) em tolueno (840 mL) foi adi-

cionado 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) (19,3 g, 76,5 mmols) em temperatura ambiente. Após agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de Celite e lavada com acetato de etila (300 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila : hexano eluição de gradiente de 1 : 20 para 20 : 1) para fornecer sólidos brutos (27,0 g). Os sólidos foram recristalizados de 2-propanol (130 mL) para fornecer o composto do título como um cristal incolor (23,2 g, 75%, >99% ee)

¹H RMN: os dados de espectro foram idênticos àqueles do racemato (ETAPA 8-2 no Exemplo 1).

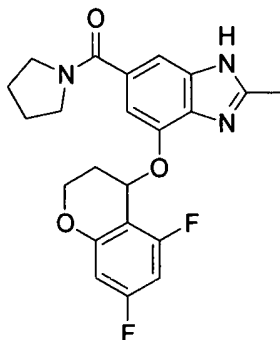
rotação ótica: $[\alpha]_D^{24} = -80,4^\circ$ (c = 0,50, Metanol).

ETAPA 10: (-)-4-(((4S)-5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi)-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6- carboxamida

A uma solução de (-)-4-(((4S)-5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi)-N,N,2-trimetil-1-[(4-metilfenil)-sulfonil]-1H-benzimidazol-6-carboxamida (24,2 g, 44,7 mmols, ETAPA 9) em tetraidrofurano (65 mL) e 2-propanol (220 mL) foram adicionados 2M de solução aquosa de hidróxido de sódio (220 mL, 440 mmols) em temperatura ambiente. Após agitar em temperatura ambiente durante 4 horas, a mistura foi diluída com acetato de etila (1.20 L) e lavada com solução aquosa de cloreto de amônio saturada (500 mL). A solução orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em amino gel (acetato de etila : metanol eluição de gradiente de 50 : 1 a 20 : 1) para fornecer o composto do título como um sólido branco (15.2 g, 87%, >99%ee).

¹H RMN: os dados de espectro foram idênticos àqueles do racemato (ETAPA 9 no Exemplo 1).

Rotação ótica e tempo de retenção foram idênticos com os acima.

Exemplo 44-[(5,7-Difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-benzimidazolETAPA 1: 2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metila

5 Uma mistura de ácido 2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol-6-carboxílico (10,0 g, 35,4 mmols, ETAPA 4 no Exemplo 1), e cloreto de tionila (5,2 mL, 7,1 mmols) em metanol (300 mL) foi agitada a 80°C durante 3 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila, e lavada com solução aquosa de cloreto de amônio saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com metanol, filtrado para remover o precipitado, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O sólido resultante foi lavado com diclorometano para fornecer o composto do

10 título como um sólido marrom (29,8 g, bruto), que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

15 MS (ESI) m/z : 297 (M+H)⁺, 295 (M-H)⁻.

ETAPA 2: 2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)6-metila

Uma mistura de 2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metila (29,8 g, bruta, ETAPA 1), di-*tert*-butil-dicarbonato (69 g, 315 mmols), 4-dimetilaminopiridina (366 mg, 3,0 mmols) e trietilamina (100 mL, 717 mmols) em *N,N*-dimetilformamida (100 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila, e lavada com solução aquosa de cloreto de amônio saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila : hexano eluição de gradiente de 1 : 20 para 3 : 2) para fornecer o composto

25

do título (12,1 g, bruto) como um sólido branco, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 8,29 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,40-7,31 (m 3H), 5,37 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,73 (s, 9H) ppm.

5 MS (ESI) m/z : 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

ETAPA 3: 4-hidróxi-2-metil-1*H*-benzimidazol-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 6-metila

Uma mistura de 2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1*H*-benzimidazol-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)6-metila (12,1 g, bruta, ETAPA 2) e 20% de
10 hidróxido de paládio (6,0 g) em tetraidrofurano (250 mL) foi agitada sob gás de hidrogênio durante 2 horas. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi lavado com hexano/dietil éter (10:1) para fornecer o composto do título como um sólido branco (3,02 g, 28% de para 3 etapas).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 10,38 (br, s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,73 (s, 9H) ppm,

MS (ESI) m/z : 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 305 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

ETAPA 4: ácido 4-[(5,7-Difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-2-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxílico

20 A uma mistura agitada de 4-hidróxi-2-metil-1*H*-benzimidazol-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 6-metila (1,50 g, 4,90 mmols, ETAPA 3), 5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-ol (1,82 g, 9,79 mmols, ETAPA 8-1 no Exemplo1) e trifenilfosfina (2,57 g, 9,79 mmols) em tolueno (50 mL) foi adicionado azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) (1,98 g, 4,90 mmols) em
25 temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (20 mL) e tetraidrofurano (5 mL), e 4M de solução de hidróxido de lítio aquosa (20 mL, 80 mmols) foram adicionados à mistura em temperatura ambiente. Após agitação durante 4 horas a 80°C, a mistura reacional foi
30 concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido com água, lavado com acetato de etila, e acidificado (pH = 6) com 2M de solução aquosa de ácido clorídrico. O sólido precipitado foi filtrado, e secado em vácuo para fornecer o

composto do título como um sólido branco (1,67 g, bruto), que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ : 7,76 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,79 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 6,66 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,99 (br, s, 1H), 4,39-4,17 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,05 (m, 2H) ppm (-COOH e -NH não foram observados).

MS (ESI) m/z : 361 ($\text{M}+\text{H}^+$), 359 ($\text{M}-\text{H}^-$).

ETAPA 5: 4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-benzimidazol

O composto do título foi preparado como um sólido branco (70 mg, 56% de produção para 3 etapas) de ácido 4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico (100 mg, bruto, ETAPA 4) e pirrolidina (59 mg, 0,832 mmol) da mesma maneira que na Etapa 5 do Exemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,33 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,47-6,07 (m, 2H), 5,90-5,66 (m, 1H), 4,40-4,18 (m, 2H), 3,73-3,40 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,11-1,78 (m, 5H) ppm (-NH não foi observado).

MS (ESI) m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}^+$), 412 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Exemplo 5

(+)-4-[(5,7-Difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-benzimidazol e

Exemplo 6

(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-benzimidazol

A fração-1 (152 mg) e fração-2 (146 mg) foram preparadas a partir de 4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-benzimidazol racêmico (0,35 g, ETAPA 5 no Exemplo 4) por HPLC como segue.

Condição de isolamento

Coluna: CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Fase móvel: *n*-Hexano / iso-Propanol / Dietilamina (85 / 15 / 0.1)

Taxa de fluxo: 20 mL/min

(+)-4-[(5,7-Difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-benzimidazol (fração-1)

¹H RMN: os dados de espectro foram idênticos àqueles do racemato
rotação ótica: $[\alpha]_D^{23} = +105,0^\circ$ (c = 0,50, Metanol)

5 tempo de retenção: 12 min

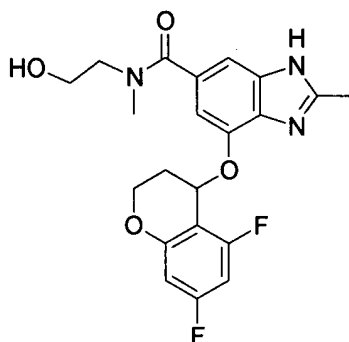
(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-benzimidazol (fração-2)

¹H RMN: os dados de espectro foram idênticos àqueles do racemato
rotação ótica: $[\alpha]_D^{23} = -106,5^\circ$ (c = 0,50, Metanol)

10 tempo de retenção: 14 min

Exemplo 7

4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-N-(2-hidroxietil)-N,2-dimetila-1H-benzimidazol-6-carboxamida



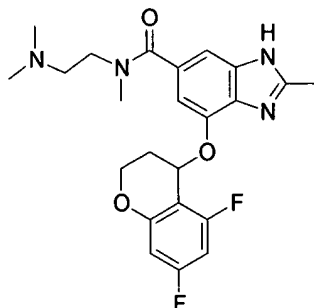
O composto do título foi preparado como um sólido branco (50
15 mg, 40% de produção para 3 etapas) de ácido 4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico (100 mg, bruto, ETA-PA 4 no Exemplo 4) e 2-(metilamino)etanol (63 mg, 0,83 mmol) da mesma maneira que na Etapa 5 do Exemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃ 270 MHz) δ : 6,91 (br, s, 2H), 6,49-6,23 (m, 2H), 5,88-5,65
20 (m, 1H), 4,37-4,11 (m, 2H), 3,99-3,60 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,36-2,17 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H) ppm (-OH e -NH não foram observados).

MS (ESI) m/z: 418 (M+H)⁺, 416 (M-H)⁻.

Exemplo 8

4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N,2-dimetila-1H-benzimidazol-6-carboxamida



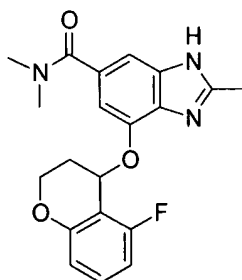
O composto do título foi preparado como um sólido branco (10 mg, 13% de produção para 3 etapas) de ácido 4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico (100 mg, bruto, ETA-PA 4 no Exemplo 4) e *N,N,N'*-trimetil-1,2-etanodiamina (45 mg, 0,44 mmol) da mesma maneira que na Etapa 5 do Exemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃ 270 MHz) δ: 7,27 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,50-6,31 (m, 2H), 5,76 (br, s, 1H), 4,44-4,24 (m, 2H), 3,76-3,32 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,61-1,94 (m, 10H) ppm (-NH não foi observado).

MS (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺, 443 (M-H)⁻.

Exemplo 9

4-[(5-Fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida



ETAPA 1: 6-[(dimetilamino)carbonil]-2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila

O composto do título foi preparado como um sólido branco em 67% de produção (5,68 g) de *N,N,2*-trimetil-4-[(fenilmetil)óxi]-1H-benzimidazol-6-carboxamida (6,4 g, 20,7 mmols, ETAPA 5 no Exemplo 1) e di-*terc*-butil-dicarbonato (6,77 g, 31,0 mmols) da mesma maneira que na Etapa 2 do

Exemplo 4.

^1H RMN (CDCl_3 270 MHz) δ : 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,38-7,28 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,97 (br, s, 6H), 2,83 (s, 3H), 1,69 (s, 9H) ppm;
MS (ESI) m/z : 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 ETAPA 2: 6-[(dimetilamino)carbonil]-4-hidróxi-2-metil-1*H*-benzimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila

O composto do título foi preparado como um sólido branco em 92% de produção (4,10 g) de 6-[(dimetilamino)carbonil]-2-metil-4-[(fenilmetil)óxi]-1*H*-benzimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (5,68 g, 13,9 mmols, 10 ETAPA 1) e 20% de hidróxido de paládio (2,4 g) da mesma maneira que na Etapa 3 do Exemplo 4.

^1H RMN (CDCl_3 270 MHz) δ : 10,39 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,13 (br, s, 3H), 3,04 (br, s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,69 (s, 9H) ppm,
MS (ESI) m/z : 320 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 318 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

15 ETAPA 3: 4-[(5-Fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida

ETAPA 3-1: 5-Fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-ol

O composto do título foi preparado como um óleo preto em uma produção quantitativa (0,9 g) de 5-fluoro-2,3-diidro-4*H*-cromen-4-ona (0,9 g, 20 5 mmols, GB 2355264) da mesma maneira que na Etapa 8-1 do Exemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25-7,11 (m, 1H), 6,75-6,60 (m, 2H), 5,13-5,02 (m, 1H), 4,40-4,18 (m, 2H), 2,25-1,95 (m, 3H) ppm.

ETAPA 3-2: 4-[(5-Fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida

25 A uma mistura agitada de 6-[(dimetilamino)carbonil]-4-hidróxi-2-metil-1*H*-benzimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (1,00 g, 3,13 mmols, ETAPA 2), 5-fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-ol (948 mg, 5,64 mmols, ETAPA 3-1) e trifenilfosfina (2,57 g, 9,79 mmols) em tolueno (50 mL) foi adicionado azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) (1,98 g, 4,90 mmols) em temperatura 30 ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (30 mL) e metanol (15 mL), e hidróxido de sódio (750 mg, 18,8 mmols) foi adiciona-

do à mistura em temperatura ambiente. Após agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura foi saciada com solução aquosa de dihidrogenofosfato saturada, e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo.

- 5 O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (diclorometano apenas então acetato de etila : metanol 10 : 1 como um eluente) para fornecer o composto do título como um sólido branco (510 mg, 50%).

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,20-7,11 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,76 (br, s, 1H), 4,28-4,07 (m, 2H), 3,04 (br, s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H) ppm (-NH não foi observado).

MS (ESI) *m/z*: 370 (M+H)⁺, 368 (M-H)⁻.

Exemplo 10

- 15 (-)-4-[(5-fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida e

Exemplo 11

(+)-4-[(5-fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida

- 20 A fração-1 (126 mg) e fração-2 (114 mg) foram preparadas a partir de 4-[(5-fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N*,1,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida racêmica (510 mg, ETAPA 3-2 no Exemplo 9) por HPLC como segue.

Condição de isolamento

Coluna: CHIRALCEL OJ-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

- 25 Fase móvel: *n*-Hexano / Etanol / Dietilamina (90 / 10 / 0.1)

Taxa de fluxo: 20,0 mL/min

(-)-4-[(5-fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida (fração-1)

¹H RMN: os dados de espectro foram idênticos àqueles do racemato

- 30 rotação ótica: $[\alpha]_D^{23} = -106,8^\circ$ (c = 0.50, Metanol)

tempo de retenção: 7 min

(+)-4-[(5-Fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol

-6-carboxamida (fração-2)

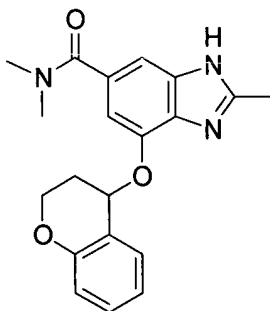
¹H RMN: os dados de espectro foram idênticos àqueles do racemato

rotação ótica: $[\alpha]_D^{23} = +103,6^\circ$ (c = 0,50, Metanol)

tempo de retenção: 9 min

5 Exemplo 12

4-(3,4-diidro-2H-cromen-4-ilóxi)-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-
carboxamida



O composto do título foi preparado como um sólido branco (58 mg, 53% de produção para 2 ETAPAS) de 6-[(dimetilamino)carbonil]-4-hidróxi-2-
10 metil-1H-benzimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (100 mg, 0,313 mmol, ETAPA 2 no Exemplo 9) e 3,4-diidro-2H-cromen-4-ol (141 mg, 0,939 mmol) da mesma maneira que na Etapa 3-2 do Exemplo 9:

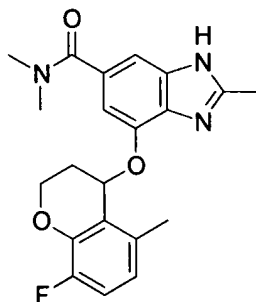
¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ : 7,22-7,12 (m, 3H), 6,90-6,75 (m, 3H), 5,62-5,57 (m, 1H), 4,29-4,08 (m, 2H), 3,12-2,95 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,07 (m, 2H) ppm (-NH não foi observado).

15

MS (ESI) m/z: 352 (M+H)⁺, 350 (M-H)⁻.

Exemplo 13

4-[(8-fluoro-5-metil-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimi-
dazol-6-carboxamida



ETAPA 1: 8-fluoro-5-metilcroman-4-olETAPA 1-1: ácido 3-(2-fluoro-5-metilfenóxi)propanóico

A uma solução de hidróxido de sódio (3,2 g, 79 mmols) em água (16 mL) foi adicionado 2-fluoro-5-metilfenol (5,0 g, 40 mmols) em temperatura ambiente. Após a solução ser agitada durante 5 minutos, ácido 3-iodopropiônico (7,9 g, 40 mmols) foi adicionado à solução amarelo claro, e a mistura foi refluxada com agitação durante 18 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, despejada em 2M de solução de ácido clorídrico aquosa (100 mL) a 0 °C, e extraída com acetato de etila (60 mL x2). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de magnésio, e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (elução de gradiente de hexano/acetato de etila 3 : 1 a acetato de etila apenas). O sólido amarelo claro resultante foi triturado com hexano, coletado por filtração, e secado em vácuo para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (2,45 g, 31%).

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 6,95 (dd, *J* = 11,2, 8,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 6,75-6,66 (m, 1H), 4,30 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H) ppm. (-OH não foi observado.)

ETAPA 1-2: 8-fluoro-5-metil-2,3-diidro-4H-cromen-4-ona

Uma mistura de ácido 3-(2-fluoro-5-metilfenóxi)propanóico (2,45 g, 12,4 mmols, ETAPA 1-1) em ácido polifosfórico (35 g) foi agitada a 100°C durante 2 horas. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (150 mL), e extraída com acetato de etila (60 mL x2). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco (2,30 g, quant.).

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,15 (dd, *J* = 9,9, 8,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H) ppm.

ETAPA 1-3: 8-fluoro-5-metilcroman-4-ol

O composto do título foi preparado como um sólido branco em 93% de produção (2,16 g) de 8-fluoro-5-metil-2,3-diidro-4H-cromen-4-ona

(2,30 g, 12,8 mmols, ETAPA 1-2) da mesma maneira que na Etapa 8-1 do Exemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 6,94 (dd, *J* = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 1H),
5 2,38 (s, 3H) 2,15-2,00 (m, 2H) 1,85-1,75 (m, 1H) ppm.

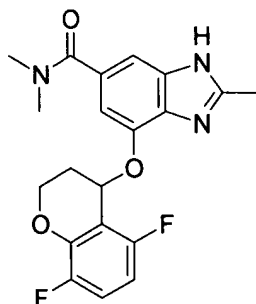
ETAPA 2: 4-[(8-Fluoro-5-metil-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida

O composto do título foi preparado como um sólido branco em 32% de produção (38 mg) de 6-[(dimetilamino)carbonil]-4-hidróxi-2-metil-1*H*-
10 benzimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (100 mg, 0,31 mmol, ETAPA 2 no Exemplo 9) e 8-fluoro-5-metilcroman-4-ol (0,23 g, 1,2 mmol, ETAPA 1-3) da mesma maneira que na Etapa 3-2 do Exemplo 9.

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 9,61 (br, s, 1H), 7,45-7,22 (m, 1H), 7,08-6,90 (m, 2H), 6,75-6,60 (m, 1H), 5,70-5,50 (m, 1H), 4,43-4,05 (m, 2H), 3,11 (br, s, 6H), 2,55 (s, 3H) 2,50-2,33 (m, 1H), 2,28-2,05 (m, 1H), 2,20 (s, 3H) ppm,
15 MS (ESI) *m/z*: 384 (M+H)⁺, 382 (M-H)⁻.

Exemplo 14

4-[(5,8-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida



20 ETAPA 1: 5,8-difluorocroman-4-ol

ETAPA 1-1: ácido 3-(2,5-difluorofenóxi)propanóico

O composto do título foi preparado como um sólido branco em 37% de produção (4,6 g) de 2,5-difluorofenol (8,0 g, 61 mmols) da mesma maneira que na Etapa 1-1 do Exemplo 13.

25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,10-6,95 (m, 1H), 6,80-6,68 (m, 1H), 6,67-6,55 (m, 1H), 4,29 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H) ppm. (-OH não foi

observado.)

ETAPA 1-2: 5,8-difluoro-2,3-diidro-4H-cromen-4-one

O composto do título foi preparado como um óleo marrom em 91% de produção (3,8 g) de ácido 3-(2,5-difluorofenóxi)propanóico (4,6 g, 23 mmols, ETAPA 1-1) da mesma maneira que na Etapa 1-2 do Exemplo 13.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,30-7,18 (m, 1H), 6,72-6,60 (m, 1H), 4,65 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H) ppm.

ETAPA 1-3: 5,8-difluorocroman-4-ol

O composto do título foi preparado como um óleo marrom em 91% de produção (3,3 g) de 5,8-difluoro-2,3-diidro-4H-cromen-4-ona (3,8 g, 21 mmols, ETAPA 1-2) da mesma maneira que na Etapa 8-1 do Exemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,05-6,93 (m, 1H), 6,62-6,52 (m, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 2,33-2,03 (m, 3H) ppm.

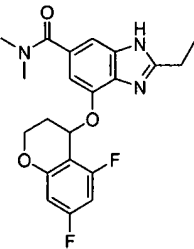
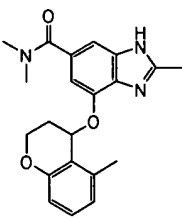
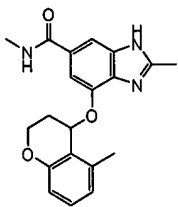
ETAPA 2: 4-[(5,8-Difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida

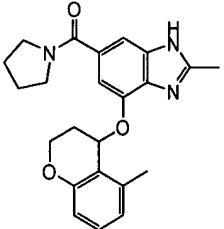
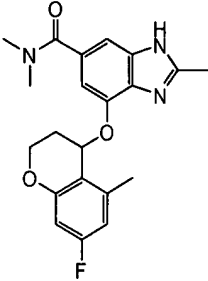
O composto do título foi preparado como um sólido branco em 48% de produção (87 mg) from 6-[(dimetilamino)carbonil]-4-hidróxi-2-metil-1H-benzimidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (150 mg, 0,47 mmol, ETAPA 2 no Exemplo 9) e 5,8-difluorocroman-4-ol (0,26 g, 1,4 mmol, ETAPA 1-3) da mesma maneira que na Etapa 3-2 do Exemplo 9.

^1H RMN (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,33-7,18 (m, 1H), 7,08-6,90 (m, 2H), 6,58-6,48 (m, 1H), 5,90-5,75 (m, 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 3,12 (br, s, 3H), 3,06 (br, s, 3H), 2,52 (s, 3H) 2,44-2,34 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 1H) ppm (-NH não foi observado,).

MS (ESI) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 386 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

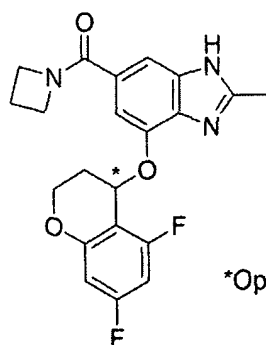
Os seguintes Exemplos 15 a 21 foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 ou Exemplo 2.

Exemplo 15	4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2 <i>H</i> -cromen-4-il)óxi]-2-etil- <i>N,N</i> -dimetila-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxamida
	Sólido branco ¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 12,23-11,00 (br, m, 1H), 7,49-6,70 (br, m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,50-6,15 (m, 2 H), 5,96-5,48 (br, m, 1H), 4,28-4,05 (m, 2H), 3,08 (br s, 6H), 2,86-2,65 (m, 2H), 2,44-2,13 (m, 1H), 2,13-1,83 (m, 1H) 1,38-1,15 (m, 3H) ppm. MS (ESI) m/z: 402 (M+H)⁺, 400 (M-H)⁻.
Exemplo 16	<i>N,N</i> ,2-Trimetil-4-[(5-metil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -cromen-4-il)óxi]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxamida
	Sólido branco ¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 10,06-9,52 (br, m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28-7,16 (m, 1 H), 7,05 (s, 1H), 6,90-6,68 (m, 2 H), 5,97-5,53 (br m, 1H), 4,33-4,06 (m, 2H), 3,11 (br, s, 6H), 2,60-2,48 (br m, 3H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,28-2,20 (br, m, 3H), 2,25-2,05 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 366 (M+H)⁺, 364 (M-H)⁻.
Exemplo 17	(-)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-4-[(5-metil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -cromen-4-il)óxi]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxamida
	rotação ótica: [α] _D ²¹ = -49,2 ° (c = 0,51, Metanol)
Exemplo 18	(+)- <i>N,N</i> ,2-Trimetil-4-[(5-metil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -cromen-4-il)óxi]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxamida
	rotação ótica: [α] _D ²¹ = +53,0 ° (c = 0,51, Metanol)
Exemplo 19	<i>N</i> ,2-dimetila-4-[(5-metil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -cromen-4-il)óxi]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxamida
	Sólido branco ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,80-9,50 (br, s, 1H), 7,65-7,45 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 1 H), 6,88-6,73 (m, 2 H), 6,40-6,25 (m, 1H), 5,80-5,60 (m, 1H), 4,30-4,05 (m, 2H), 3,05 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,21 (s, 3H) ppm. MS (ESI) m/z: 352 (M+H)⁺, 350 (M-H)⁻.

Exemplo 20	2-Metil-4-[(5-metil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -cromen-4-il)óxi]-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1 <i>H</i> -benzimidazol
	Sólido branco ¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 11,35-10,20 (br, m, 1H), 7,45 (br, s, 1H), 7,25-6,90 (m, 2 H), 6,85-6,60 (m, 2 H), 5,95-5,48 (br, m, 1H), 4,30-3,97 (m, 2H), 3,75-3,40 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,43-2,27 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15-1,80 (m, 5H) ppm. MS (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺, 390 (M-H)⁻.
Exemplo 21	4-[(7-Fluoro-5-metil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -cromen-4-il)óxi]- <i>N,N</i> ,2-trimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxamida
	Sólido branco ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,60 (br, s, 1H), 7,50-7,15 (m, 1H), 7,10-6,80 (m, 1H), 6,63-6,30 (m, 2 H), 5,65-5,40 (m, 1H), 4,35-4,05 (m, 2H), 3,10 (br, s, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,50-2,02 (m, 2H), 2,23 (s, 3H) ppm. MS (ESI) m/z: 384 (M+H)⁺, 382 (M-H)⁻.

Exemplo 22

(-)-6-(azetidín-1-ilcarbonil)-4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-2-metil-1*H*-benzimidazol



*Opticamente ativo

5 ETAPA 1: ácido (-)-4-[(5,7-Difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-2-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxílico

A uma mistura agitada de 4-hidróxi-2-metil-1*H*-benzimidazol-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-6-metila (1,33 g, 4,34 mmols, ETAPA 3 no Exemplo 4), (+)-5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-ol (1,82 g, 9,79 mmols, ETAPA 8 no Exemplo 2) e trifenilfosfina (2,28 g, 8,69 mmols) em tolueno (50 mL) foi adicionado azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) (1,76 g, 8,70

mmols) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (20 mL) e tetraidrofurano (5 mL), e à mistura foram adicionados 4M de solução de hidróxido de lítio aquosa (18,0 mL, 90,0 mmols) em temperatura ambiente. Após agitação durante 1 hora a 80 °C, a mistura reacional foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido com água (200 mL), acidificado com 2M solução de ácido clorídrico aquosa (50 mL), e extraído com acetato de etila (200 mL x 3). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluição de gradiente de acetato de etila apenas para acetato de etila : metanol com 1 % em peso de ácido acético = 3 : 1) para fornecer o composto do título como um sólido branco (1,15 g, 73%, >99%ee).

¹H RMN: os dados de espectro foram idênticos àqueles do racemato (ETAPA 4 no Exemplo 4).

rotação ótica: $[\alpha]_D^{24} = -78,7^\circ$ (c = 0,50, Metanol). ETAPA 2: (-)-6-(azetidin-1-ilcarbonil)-4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-1H-benzimidazol

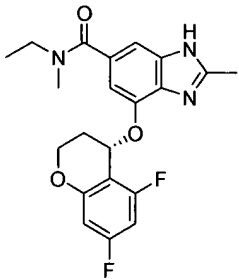
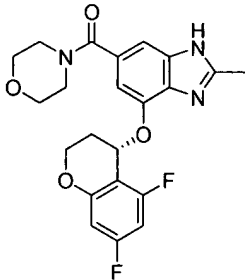
O composto do título foi preparado como um sólido branco (132 mg, 79%) from ácido (-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico (150 mg, ETAPA 1) e cloridrato de azetidina (117 mg, 1,25 mmol) da mesma maneira que na Etapa 5 do Exemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ : 7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,42-6,25 (m, 2H), 5,87-5,62 (m, 1H), 4,46-3,94 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,42-2,19 (m, 3H), 2,19-1,78 (m, 1H) ppm (-NH não foi observado).

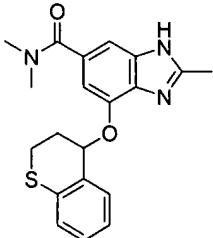
MS (ESI) m/z: 400 (M+H)⁺, 398 (M-H)⁻.

rotação ótica: $[\alpha]_D^{24} = -98,0^\circ$ (c = 1,00, Metanol).

Os seguintes Exemplos 23 e 24 foram preparados a partir de ácido (-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2H-cromen-4-il)óxi]-2-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico (Etapa 1 no Exemplo 22) e as várias aminas correspondentes de acordo com o procedimento descrito em Etapa 5 do Exemplo 1.

Exemplo 23	(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2 <i>H</i> -cromen-4-il)óxi]- <i>N</i> -etil- <i>N</i> ,2-dimetila-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxamida
	Sólido branco ¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 9,65 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,57-6,19 (m, 2H), 5,72-5,41 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 2H), 3,48 (br, s, 2H), 3,05 (br, s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,27-1,10 (m, 3H) ppm. MS (ESI) m/z: 402 (M+H)⁺, 400 (M-H)⁻. rotação ótica: [α]_D²⁴ = -101,6 ° (c = 1,00, Metanol)
Exemplo 24	(-)-4-[(5,7-Difluoro-3,4-diidro-2 <i>H</i> -cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(morfolin-4-ilcarbonil)-1 <i>H</i> -benzimidazol
	Sólido branco ¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 9,33 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,52-6,37 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,39-4,26 (m, 2H), 3,91-3,49 (m, 8H), 2,60 (s, 3H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 430 (M+H)⁺, 428 (M-H)⁻. rotação ótica: [α]_D²⁴ = -97,7 ° (c = 1,00, Metanol).

O seguinte Exemplo 25 foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1.

Exemplo 25	4-(3,4-diidro-2 <i>H</i> -thiochromen-4-ilóxi)- <i>N</i> , <i>N</i> ,2-trimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-carboxamida
	Sólido branco ¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,35-7,10 (m, 4H), 7,05-6,82 (m, 2H), 5,85-5,50 (amplo m, 1H), 3,43-3,25 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 6H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,23-2,02 (m, 1H) ppm (-NH não foi observado), MS (ESI) m/z: 368 (M+H)⁺, 366 (M-H)⁻.

Todas as publicações, incluindo, porém não limitado a, patentes

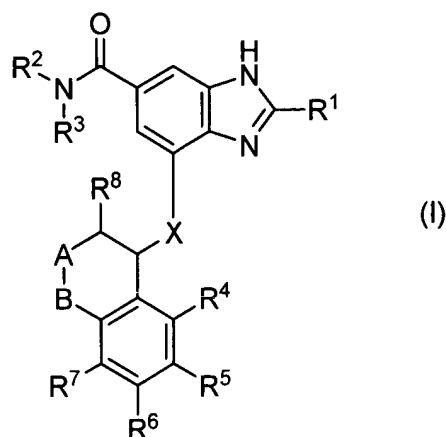
emitidas, pedidos de patente, e artigos de jornais, citados neste pedido são cada qual aqui incorporados por referência em sua totalidade.

Embora a invenção tenha sido descrita acima com referência às modalidades descritas, aqueles versados na técnica facilmente apreciarão que os experimentos específicos detalhados são apenas ilustrativos da invenção. Deve-se entender que várias modificações podem ser feitas sem afastar-se do espírito da invenção. Consequentemente, a invenção é limitada apenas pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta Fórmula

(I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou pró-fármaco deste, em
5 que;

-A-B- representa -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- ou -CH₂-S-;

X representa um átomo de oxigênio ou NH;

R¹ representa um grupo C₁-C₆ alquila sendo não-substituído ou
substituído com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados do gru-
10 po consistindo em um grupo hidróxi e um grupo C₁-C₆ alcóxi;

R² e R³ independentemente representa um átomo de hidrogênio,
um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₃-C₇ cicloalquila ou um grupo heteroarila,
o referido grupo C₁-C₆ alquila, o referido grupo C₃-C₇ cicloalquila e o referido
grupo heteroarila sendo não-substituídos ou substituídos com 1 a 3 substitu-
15 intes independentemente selecionados do grupo consistindo em um átomo
de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₃-C₇ ci-
cloalquila, um grupo amino, um grupo C₁-C₆ alquilamino, e um grupo di(C₁-
C₆ alquil)amino; ou R² e R³ tomados juntamente com o átomo de nitrogênio
ao qual eles são ligados formam um grupo heterocíclico de 4 a 6 membros
20 sendo não-substituído ou substituído com 1 a 2 substituintes selecionados
do grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo
C₁-C₆ acila e um grupo hidróxi-C₁-C₆ alquila;

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ independentemente representam um átomo de
hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila

ou um grupo C₁-C₆ alcóxi; e

R⁸ representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi ou um grupo C₁-C₆ alcóxi.

2. Composto ou o sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é um átomo de oxigênio;

R² e R³ são independentemente um grupo C₁-C₆ alquila ou um grupo C₃-C₇ cicloalquila, o referido grupo C₁-C₆ alquila e o referido grupo C₃-C₇ cicloalquila sendo não-substituídos ou substituídos com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₃-C₇ cicloalquila e um grupo di(C₁-C₆ alquil)amino; ou R² e R³ tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um grupo azetidinila, um grupo pirrolidinila, um grupo piperazinila ou um grupo morfolino, o referido grupo azetidinila, o referido grupo pirrolidinila, o referido grupo piperazinila e o referido grupo morfolino sendo não-substituídos ou substituídos com um substituinte selecionado do grupo consistindo em um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ acila e um grupo hidróxi-C₁-C₆ alquila;

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila; e

R⁸ é um átomo de hidrogênio.

3. Composto ou o sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que -A-B- é -O-CH₂- ou -CH₂-O-;

X é um átomo de oxigênio;

R¹ é um grupo C₁-C₆ alquila;

R² e R³ são independentemente um grupo C₁-C₆ alquila sendo não-substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em um grupo hidróxi e um grupo C₁-C₆ alcóxi e; ou R² e R³ tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um grupo pirrolidinila sendo não-substituído ou substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo em um

grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alquila e um grupo hidróxi-C₁-C₆ alquila;

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila; e

R⁸ é um átomo de hidrogênio.

5 4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida;

4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1*H*-benzimidazol;

4-[(5-fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

15 5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

(-)-4-[(4*S*)-5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida;

(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1*H*-benzimidazol;

20 (-)-4-[(5-fluoro-3,4-diidro-2*H*-cromen-4-il)óxi]-*N,N*,2-trimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

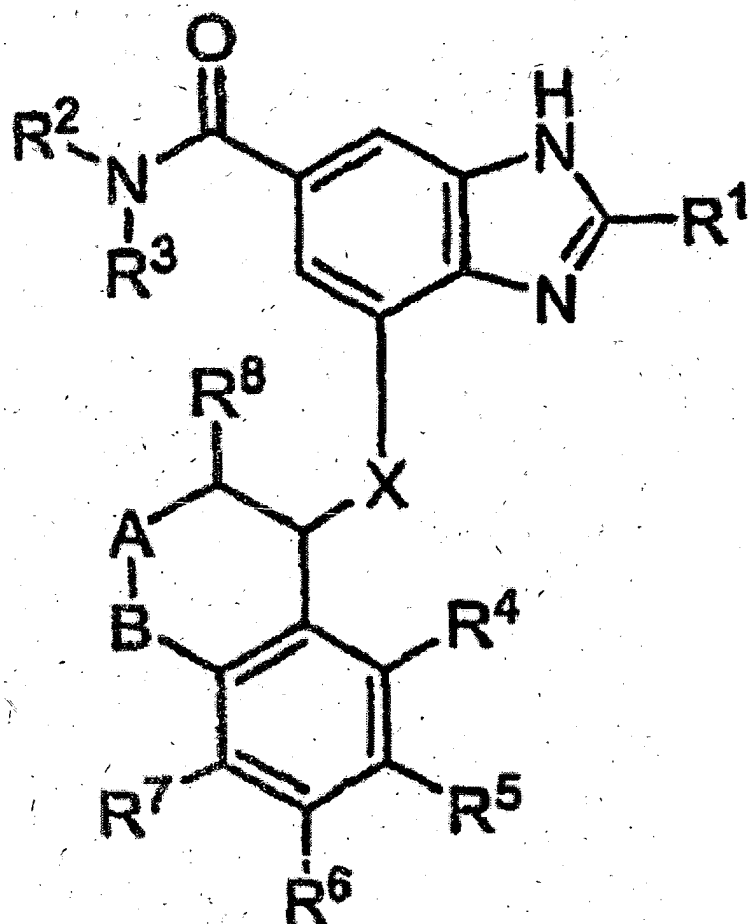
25 6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto ou o sal farmaceuticamente aceitável deste como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

7. Composição farmacêutica como reivindicado de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que também compreende outro(s) agente(s) farmacologicamente ativo(s).

30 8. Método para o tratamento de uma condição mediada por atividade inibidora de bomba de ácido em um paciente mamífero incluindo um ser humano, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um

mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto ou o sal farmacêuticamente aceitável, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo
- 5 fato de que a referida condição é doença gastrointestinal, doença gastroesofágica, doença de refluxo gastroesofágico (GERD), doença do refluxo laringofaríngeo, úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, Úlceras induzidas por NSAID, gastrite, infecção por *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, Síndrome Zollinger-Ellison, doença do refluxo não erosivo
- 10 (NERD), dor visceral, câncer, azia, náusea, esofagite, disfagia, hipersalivação, distúrbio das vias aéreas ou asma.

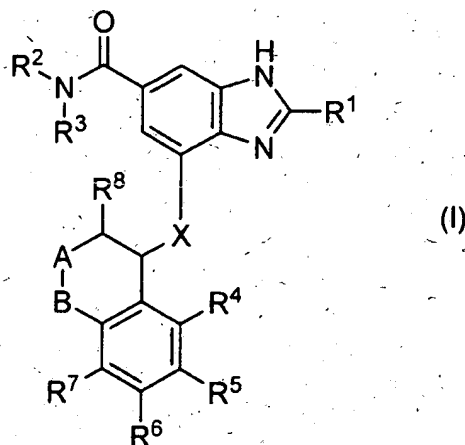


(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTO DERIVADO DE BENZIMIDAZOL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

Esta invenção refere-se a compostos da Fórmula (I):



5 ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, em que:

A, B, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são cada qual como descrito aqui ou um sal farmacêuticamente aceitável, e composições contendo tais compostos e o uso de tais compostos no tratamento de uma condição mediada por atividade antagonística de bomba de ácido tal como, porém não limitado à, doença gastrointestinal, doença gastroesofágica, doença de refluxo gastroesofágico (GERD), úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras induzidas por NSAID, gastrite, infecção por *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, Síndrome Zollinger-Ellison, doença do refluxo não erosivo (NERD), dor visceral, azia, náusea, esofagite, disfagia, hipersaliação, distúrbio das vias aéreas ou asma.