



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

(21) **PI0619126-6 A2**

(22) Data de Depósito: 23/11/2006
(43) Data da Publicação: 13/09/2011
(RPI 2123)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 239/80
A61K 31/522
A61P 25/00
A61P 25/02

(54) **Título:** DERIVADOS ESPIROCÍCLICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DOS MESMOS

(30) **Prioridade Unionista:** 02/12/2005 US 60/741,854, 10/04/2006 US 60/791,186

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

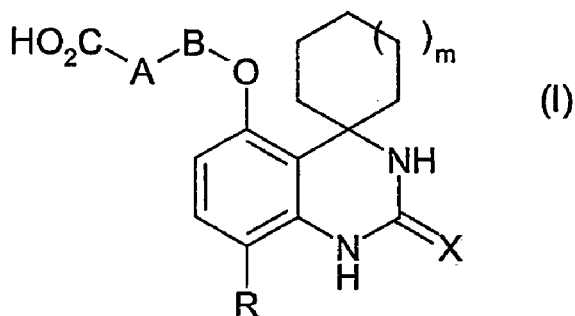
(72) **Inventor(es):** David James Rawson, Nigel Alan Swain

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2006003388 de 23/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/063391 de 07/06/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS ESPIROCÍCLICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DOS MESMOS. A invenção fornece compostos de fórmula (I); onde: m é 0, 1 ou 2; X é O, S ou N-CN; R é F, Cl ou CN; A é um grupo 03-6 cicloalquilenos opcionalmente substituído com um grupo C₁₋₄ alquil, e B é uma ligação simples ou um grupo C₁₋₂ alquilenos; ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo. Os compostos são inibidores de PDE7 e têm inúmeras aplicações terapêuticas, particularmente no tratamento da dor, especialmente dor neuropática.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS ESPIROCÍCLICOS".

Campo da Invenção

Esta invenção refere-se a derivados espirocíclicos, e a processos para a preparação de intermediários usados na preparação de composições contendo tais derivados e aos usos de tais derivados.

Os derivados espirocíclicos da presente invenção são inibidores de PDE7 e têm inúmeras aplicações terapêuticas, particularmente no tratamento de dor, especialmente dor neuropática.

10 Fundamentos da Invenção

Fosfodiesterases (PDEs) são uma família de enzimas que afetam vários processos de sinalização celular pelo processo de hidrólise das segundas moléculas mensageiras cAMP e cGMP para dar os 5-monofosfato nucleotídeos inativos correspondentes e dessa forma regular seu nível fisiológico. Os mensageiros secundários cAMP e cGMP são responsáveis pela regulação de numerosos processos intracelulares. Existem pelo menos 11 famílias de PDEs, algumas delas (PDE3, 4, 7, 8) sendo específicas para cAMP, e outras para cGMP (PDE5, 6, e 9).

PDE7 é um membro da família de PDE e compreende 2 membros da subclasse PDE7 A e B. O mRNA de PDE7 é expresso em vários tecidos e tipos de células que são importantes na patogênese de várias doenças tais como distúrbios relacionados a células T. Em particular PDE7A e suas variantes de remoção ("splice variants") são supra-regulados em células T ativadas (L. Li, C. Yee & J.A. Beavo, *Science* (1999), 283, 848-851), e em linfócitos B (R. Lee, S. Wolda, E. Moon, J. Esselstyn, C. Hertel & A. Lerner, *Cell. Signal* (2002), 14, 277-284), doença autoimune (L. Li et al., *acima*), e doença das vias aéreas (S.J. Smith et al., *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* (2003), 284, L279-L289). Consequentemente espera-se que inibidores seletivos de PDE7 tenham ampla aplicação como imunossuppressores e como tratamento para doenças respiratórias, por exemplo doença pulmonar obstrutiva crônica e asma (N.A. Glavas, C. Ostenson, J.B. Schaeffer, V. Vasta & J.A. Beavo. *PNAS* (2001), 98, 6319-6324).

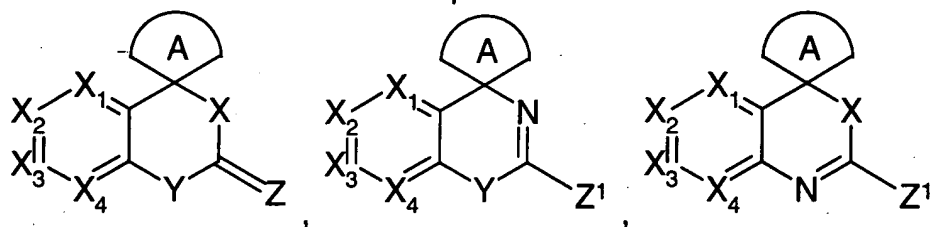
Estudos em rato mostraram que mRNA de PDE7A mostrou-se amplamente distribuído no cérebro de rato em populações de células neuronais e não-neuronais. Os níveis mais altos são observados no bulbo olfatório, tubérculo olfatório, hipocampo, cerebelo, núcleo habenular medial, glândula pineal, área postrema, e plexo coróideo. mRNA de PDE7A também é amplamente detectado em outros tecidos não cerebrais. Estes resultados são consistentes com o fato de PDE7A estar envolvido na regulação da sinalização de cAMP em muitas funções cerebrais e sugere que o PDE7A poderia ter um efeito sobre a memória, depressão, e êmese (X. Miró, S. Pérez-Torres, J.M. Palacios, P. Puigdomènech, G. Mengod, *Synapse* (2001), 40, 201-214). Também foi sugerida uma ligação com o mal de Alzheimer (S. Pérez Torres et al., *Experimental Neurology*, (2003) 182, 322-334). Adicionalmente o PDE7 também está envolvido em distúrbios de fertilidade (WO 01/83772) e leucemia (R. Lee et al., *Cell Signalling* (2002) 14, 277-284).

PDE7A foi isolado de levedura (T. Michaeli et al., *J. Biol. Chem.* (1993) 268, 12925-12932), do homem (P. Han, Z. Xiaoyan & M. Tamar, *J. Biol. Chem.* (1997) 272, 16152-16157), de camundongo (T. Bloom e J.A. Beavo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1996), 93, 14188-14192) e a supra-regulação dos níveis de PDE7A é observada em linfócitos T humanos (M. Ichimura e H. Kase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1993), 193, 985-990).

PDE7B, o segundo membro da família de PDE7, tem 70% de homologia de aminoácidos com o PDE7A no domínio catalítico c-terminal (o domínio N-terminal é o domínio regulador contendo o sítio de fosforilação que é conservado em toda a família de PDE). PDE7B é específico para cAMP e foi clonado fontes de camundongo (número de acesso – AJ251858) e fontes humanas (número de acesso – AJ251860) (C. Gardner, N. Robas, D. Cawkill & M. Fidock, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2000), 272, 186-192). Foi mostrado que ele é expresso em uma ampla variedade de tecidos: no núcleo caudado, no putâmen e no lobo occipital do cérebro e periféricamente no coração, no ovário e na glândula pituitária, no rim e no fígado, no intestino delgado e no timo, adicionalmente no músculo esquelético, no có-

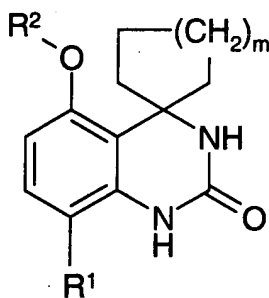
lon, na bexiga, no útero, na próstata, no estômago, na glândula adrenal e na glândula tireóide. O PDE7B também mostrou discriminar entre vários inibidores gerais de PDE (J.M. Hetman, S.H. Soderling, N.A. Glavas & J.A. Beavo, *PNAS* (2000), 97, 472-476). No entanto, muitos inibidores tradicionais de PDE, tais como zaprinast, rolipram e milrinona, não inibem especificamente o PDE7B.

Inibidores de PDE7 já são conhecidos e também seu uso no tratamento de várias doenças relacionadas ao PDE7. Por exemplo, o documento WO 02/074754 descreve compostos de fórmulas:



e seu uso no tratamento de distúrbios relacionados ao PDE7, tais como doenças relacionadas a células T, doenças autoimunes, osteoartrite, esclerose múltipla, osteoporose, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida, alergia, ou doença do intestino inflamado.

O documento WO 2004/026818 descreve compostos de fórmula:



e seu uso no tratamento de distúrbios relacionados ao PDE7.

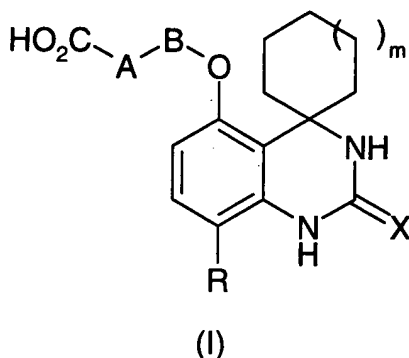
O documento WO 2006/092691 descreve o uso de inibidores de PDE7 no tratamento de dor neuropática.

Descobrimos surpreendentemente que uma classe de compostos que enquadram na descrição geral do documento WO 02/074754, mas não se encontram especificamente descritos nem exemplificados naquele documento, apresentam propriedades farmacocinéticas inesperadamente

superiores quando comparados com o composto mais parecido exemplificado no documento WO 02/074754. Espera-se que estes compostos apresentem depuração reduzida do corpo e tenham potencial para obter um efeito terapêutico quando administrados uma vez ao dia.

5 Sumário da Invenção

A invenção fornece um composto de fórmula (I):



onde:

m é 0, 1 ou 2;

X é O, S ou N-CN;

10

R é F, Cl ou CN;

A é um grupo C₃₋₆ cicloalquilenos opcionalmente substituído um grupo C₁₋₄ alquil; e

B é uma ligação simples ou um grupo C₁₋₂ alquilenos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo.

15

Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 é um gráfico da concentração / tempo ilustrando os perfis farmacocinéticos médios, normalizados para a dose, dos compostos dos exemplos 1 e 2 da presente invenção, assim como aquele do composto do exemplo 75 do documento WO 02/074754 (Composto A), subsequente à administração venosa de 1 mg/kg;

20

A figura 2 mostra gráficos de difração de raios X de pó (PXRD) para padrões medidos (A) e simulados (B) para o solvato com ácido acético do composto do exemplo 2;

25

A figura 3 é um gráfico da perda de massa mediante aquecimento usando análise termogravimétrica (YGA) no solvato com ácido acético

co do composto do exemplo 2 (a perda de massa de 15,05% mostrada sendo igual 1 equivalente molar de ácido acético);

A figura 4 mostra padrões de PXRD para a forma assolvatada dopada com silício (forma A) do composto do exemplo 2 (A), e o solvato com ácido acético deste composto antes da análise por TGA (B) e depois da análise por TGA (C);

A figura 5 mostra o padrão de PXRD da forma cristalina não solvatada (forma A) do composto do exemplo 2, corrigido em relação ao padrão de silício;

A figura 6 é um traçado de calorimetria de varredura diferencial (DSC) para a forma cristalina não solvatada (forma A) do composto do exemplo 2;

A figura 7 mostra gráficos de PXRD para a forma cristalina não solvatada (forma A) e para os solvatos com dimetilacetamida (DMAC) (B), piridina (C), tetrahidrofurano (THF) (D), dimetil sulfóxido (DMSO) (E) e ácido acético (F) do composto do exemplo 2;

A figura 8 é um traçado de TGA do solvato com piridina do composto do exemplo 2, a perda de massa de 17,3% mostrada sendo equivalente a uma proporção de 1:1 de solvente para composto;

A figura 9 é um traçado de TGA do solvato com tetrahidrofurano do composto do exemplo 2, a perda de massa total de 14,7% correspondendo a uma proporção de 1:1 de composto para o solvente THF (a natureza gradativa da perda de solvente mediante aquecimento possivelmente indicando a presença de uma forma intermediária de hemi-solvato com THF);

A figura 10 é um traçado de TGA do solvato com dimetilacetamida do composto do exemplo 2, a perda de massa total de 33,0% sendo equivalente a uma proporção de 2:1 de solvente para composto;

A figura 11 mostra padrões de PXRD para o solvato com piridina (A), o solvato com piridina depois de TGA (B) e a forma A (C) do composto do exemplo 2;

A figura 12 mostra padrões de PXRD para o solvato com tetra-

hidrofurano (A), o solvato com THF depois de TGA (B) e a forma A (C) do composto do exemplo 2;

A figura 13 mostra padrões de PXRD para o solvato com dimetilacetamida (A), o solvato com dimetilacetamida depois de TGA (B) e a forma A (C) do composto do exemplo 2; e

A figura 14 mostra padrões de PXRD para o solvato com dimetil sulfóxido (A), o solvato com DMSO depois de secagem a vácuo (B) e a forma A (C) do composto do exemplo 2.

Descrição Detalhada das Modalidades Preferidas

No contexto da presente invenção, o termo "alquilenos" significa uma cadeia hidrocarboneto saturado divalente com 1 ou 2 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquilenos incluem metileno, etileno e metilmetileno, dos quais metileno é preferido.

O termo "cicloalquilenos" significa um anel carbocíclico saturado divalente com 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquilenos incluem ciclopropileno (por exemplo 1,1-ciclopropileno e *cis*- e *trans*-1,2-ciclopropileno), ciclobutileno (por exemplo 1,1-ciclobutileno, *cis*- e *trans*-1,2-ciclobutileno, e *cis*- e *trans*-1,3-ciclobutileno), ciclopentileno (por exemplo 1,1-ciclopentileno, *cis*- e *trans*-1,2-ciclopentileno, e *cis*- e *trans*-1,3-ciclopentileno) e ciclohexileno (por exemplo 1,1-ciclohexileno, *cis*- e *trans*-1,2-ciclohexileno, *cis*- e *trans*-1,3-ciclohexileno) e *cis*- e *trans*-1,4-ciclohexileno). Exemplos preferidos incluem ciclobutileno e ciclohexileno, mais preferivelmente ciclobutileno, ainda mais preferivelmente 1,3-ciclobutileno, e mais preferivelmente ainda *trans*-1,3-ciclobutileno.

O termo "alquil" significa uma cadeia hidrocarboneto saturado, monovalente, reto ou ramificado, contendo 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquil incluem metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil e ter-butil. Exemplos preferidos incluem metil e etil, especialmente metil.

O grupo cicloalquilenos é opcionalmente substituído com um grupo C₁₋₄ alquil. De preferência, o substituinte alquil, se presente, é um grupo metil ou etil, mais preferivelmente um grupo metil. O substituinte alquil, se

presente, pode estar presente em qualquer posição no anel, mas de preferência está presente na posição 1 (i.e., a mesma posição que o grupo ácido carboxílico).

De preferência, m é 1 ou 2, mais preferivelmente 1.

5 De preferência, X é O ou N-CN, mais preferivelmente O.

De preferência, R é F ou Cl, mais preferivelmente Cl.

De preferência, A é um grupo ciclobutileno ou ciclohexileno opcionalmente substituído com um grupo metil. Mais preferivelmente, A é um grupo ciclobutileno. Ainda mais preferivelmente, A é um grupo 1,3-
10 ciclobutileno, especialmente um grupo *trans*-1,3-ciclobutileno.

De preferência, B é uma ligação simples ou um grupo metileno. Mais preferivelmente, B é uma ligação simples.

Compostos particularmente preferidos da invenção incluem aqueles nos quais cada variável na fórmula (I) é selecionada dos grupos adequados e/ou preferidos de cada variável. Compostos ainda mais preferidos da invenção incluem aqueles nos quais cada variável na fórmula (I) é selecionada dos grupos mais preferidos ou ainda mais preferidos para cada variável.
15

Os compostos a seguir são especialmente preferidos:

20 ácido *cis*-3-[(8'-Cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

ácido *trans*-3-[(8'-Cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

25 ácido 3-[(8'-flúor-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)oximetil]ciclobutanocarboxílico;

ácido *trans*-3-[(8'-ciano-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

ácido 1-[(8'-flúor-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)oximetil]ciclobutanocarboxílico;

30 ácido *trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[cicloheptil-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

ácido *trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentil-1,4'-

quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e pró-drogas dos mesmos.

Os compostos a seguir são especialmente preferidos:

ácido *cis*-3-[(8'-Cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-

5 quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

ácido *trans*-3-[(8'-Cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-

quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, polimorfos e pró-drogas dos mesmos.

10 O composto ácido *trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico, e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, polimorfos e pró-drogas do mesmo, particularmente como a forma cristalina não solvatada (forma A), descrita mais adiante, e o solvato com ácido acético, descrito mais adiante, são mais
15 preferidos.

Em uma modalidade, a invenção compreende o composto ácido *trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]-ciclobutanocarboxílico, em uma forma cristalina não solvatada (forma A) caracterizada pelos seguintes picos de difração de raios X de pó (2 θ ,
20 em graus $\pm 0,1^\circ$) quando medido usando radiação K α de Cu (comprimento de onda = 1,5406 Å): 6,3, 17,8, 21,5, 22,1, 22,4, 26,3.

Em uma outra modalidade, a invenção compreende o composto ácido *trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]-ciclobutanocarboxílico, como um solvato com ácido acé-
25 tico, caracterizado pelos seguintes picos de difração de raios X de pó (2 θ , em graus $\pm 0,1^\circ$) quando medido usando radiação K α de Cu (comprimento de onda = 1,5406 Å): 8,3, 10,8, 16,6, 17,1, 19,5, 20,5, 23,7.

A invenção compreende ainda uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), seja em seu aspecto mais
30 amplo ou em um aspecto preferido, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo, e um carreador ou diluente farmaceuticamente aceitável.

A invenção compreende ainda um composto de fórmula (I), seja em seu aspecto mais amplo ou em um aspecto preferido, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo, para uso como medicamento.

5 A invenção compreende ainda o uso de um composto de fórmula (I), seja em seu aspecto mais amplo ou em um aspecto preferido, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo, na produção de um medicamento para o tratamento de doenças ou condições para as quais terapia por um inibidor de PDE7 é relevante.

10 A invenção compreende ainda um método para tratar uma doença ou condição para a qual terapia por um inibidor de PDE7 é relevante, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), seja em seu aspecto mais amplo ou em um aspecto preferido, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo.

15 Os compostos de fórmula (I), sendo inibidores de PDE7, são potencialmente úteis no tratamento de uma gama de distúrbios. O tratamento da dor, particularmente dor neuropática, é um uso preferido.

20 Dor fisiológica é um mecanismo protetor importante destinado a avisar do perigo de estímulos potencialmente prejudiciais provenientes do ambiente externo. O sistema opera através de um conjunto específico de neurônios sensoriais primários e é ativado por estímulos nocivos via mecanismos transdutores periféricos (vide Millan, *Prog. Neurobiol.*, (1999), 57, 1-164 para recapitulação). Estas fibras sensoriais são conhecidas como nociceptores e são axônios de diâmetro caracteristicamente pequeno com baixas velocidades de condução. Os nociceptores codificam a intensidade, a duração e a qualidade do estímulo nocivo e em virtude sua projeção topograficamente organizada em relação ao cordão espinha, a localização do estímulo. Os nociceptores são encontrados nas fibras nervosas nociceptivas

25 das quais existem dois tipos principais, fibras A-delta (mielinizadas) e fibras C (não-mielinizadas). A atividade gerada pela entrada de nociceptores é transferida, depois de complexo processamento no corno dorsal, seja diretamente

30

te ou via núcleos de relé do tronco cerebral, para o tálamo ventrobasal e em seguida para o córtex, onde é gerada a sensação de dor.

A dor geralmente pode ser classificada como aguda ou crônica. A dor aguda começa de repente e dura pouco (normalmente doze semanas ou menos). Geralmente ela é associada a uma causa específica tal como uma lesão específica e geralmente é aguda e severa. É o tipo de dor que pode ocorrer depois de lesões específicas resultantes de cirurgia, tratamento dentário, um esforço ou uma distensão. A dor aguda geralmente não resulta em qualquer resposta psicológica persistente. Ao contrário, a dor crônica é uma dor de longo prazo, tipicamente persistente por mais de três vezes e que leva a problemas psicológicos e emocionais significativos. Exemplos comuns de dor crônica são dor neuropática (por exemplo neuropatia diabética dolorosa, neuralgia pós-herpética), síndrome do túnel do carpo, dor lombar, dor de cabeça, dor de câncer, dor artrítica e dor pós-cirúrgica crônica.

Quando ocorre uma lesão significativa ao tecido do corpo, via uma doença ou trauma, as características da ativação nociceptora são alteradas e há uma sensibilização na periferia, no local em torno da lesão e no centro onde terminam os nociceptores. Estes efeitos levam a uma sensação de dor ampliada. Na dor aguda esses mecanismos podem ser úteis para promover comportamentos protetores que podem melhorar a ocorrência de processos de restauração. A expectativa normal é que a sensibilidade volte ao normal depois de cicatrizada a lesão. No entanto, em muitas situações de dor crônica, a hipersensibilidade dura muito mais que o processo de cicatrização frequentemente deve-se à lesão do sistema nervoso. Esta lesão frequentemente leva a anormalidades nas fibras dos nervos sensoriais associadas à má adaptação e atividade aberrante (Woolf & Salter, *Science*, (2000), 288, 1765-1768).

A dor clínica está presente quando desconforto e sensibilidade anormal figuram entre os sintomas do paciente. Os pacientes tendem a ser bastante heterogêneos e podem apresentar vários sintomas de dor. Tais sintomas incluem: 1) dor espontânea que pode ser vaga, de queimação, ou

de punhalada; 2) respostas de dor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); e 3) dor produzida por estímulos normalmente inócuos (alodinia - Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Embora os pacientes sofrendo de várias formas de dor aguda e crônica possam ter sintomas semelhantes, os mecanismos básicos podem ser diferentes e podem, por conseguinte, requerer estratégias de tratamento diferentes. A dor também pode ser portanto dividida em inúmeros subtipos diferentes segundo a patofisiologia diferencial, incluindo dor nociceptiva, inflamatória e neuropática.

A dor nociceptiva é induzida por lesão tecidual ou por estímulos intensos com potencial para causar lesões. Os aferentes de dor são ativados por transdução de estímulos por nociceptores no local da lesão e ativam neurônios no cordão espinhal no nível de sua terminação. Isto é então retransmitido para os tratos espinhas até o cérebro onde a dor é percebida (Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). A ativação de nociceptores ativa dois tipos de fibras dos nervos aferentes. As fibras A-delta mielinizadas transmitem rapidamente e são responsáveis pelas sensações de dor aguda e de dor de punhalada, ao passo que as fibras C não-mielinizadas transmitem a uma velocidade mais baixa e transportam uma dor vaga ou contínua. Dor nociceptiva aguda moderada a severa é um aspecto proeminente de dor proveniente de trauma no sistema nervoso central, esforços/distensões, queimaduras, infarto do miocárdio e pancreatite aguda, dor pós-operatória (dor subsequente a qualquer tipo de procedimento cirúrgico), dor pós-traumática, cólica renal, dor de câncer e dor lombar. A dor de câncer pode ser uma dor crônica tal como dor relacionada ao tumor (dor óssea, dor de cabeça, dor facial ou dor visceral) ou uma dor associada à terapia de câncer (por exemplo síndrome pós-quimioterápica, síndrome de dor pós-cirúrgica crônica síndrome pós-radiação). A dor de câncer também pode ocorrer em resposta à quimioterapia, imunoterapia, terapia hormonal ou radioterapia. A dor lombar pode ser devida a discos intervertebrais herniados ou com rotura ou anormalidades das articulações das facetas lombares, articulações sacroilíacas, músculos paraspinhas ou do ligamento longitudinal posterior. A dor lombar pode se resolver naturalmente mas em alguns pacientes, onde

ela dura mais de 12 semanas, ela pode se transformar em uma condição crônica que pode ser particularmente debilitante.

Dor neuropática é atualmente definida como uma dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso. Uma lesão nervoso pode ser causada por trauma e doença e portanto o termo 'dor neuropática' abrange muitos distúrbios com etiologias diversas. Estes incluem, porém sem limitação, neuropatia periférica, neuropatia diabética, neuropatia pós-herpética, neuropatia do trigêmeo, dor lombar, neuropatia associada a câncer, neuropatia associada a HIV, dor do membro-fantasma, síndrome do túnel do carpo, dor pós-derrame central e dor associada a alcoolismo crônico, hipotireoidismo, uremia, esclerose múltipla, lesão do cordão espinhal, mal de Parkinson, epilepsia e deficiência vitamínica. A dor neuropática é patológica e não tem função protetora. Ela normalmente está presente logo depois de a causa original ter desaparecido, normalmente durante anos, diminuindo significativamente a qualidade de vida do paciente (Woolf & Mannion, *Lancet*, (1999) 353, 1959-1964). Os sintomas da dor neuropática são difíceis de tratar, uma vez que normalmente eles são heterogêneos até entre pacientes com a mesma doença (Woolf & Decosterd, *Pain Supp.*, (1999), 6, S141-S147; Woolf & Mannion, acima). Eles incluem dor espontânea, que pode ser contínua, e dor evocada paroxismal ou anormal, tal como hiperalgesia (sensibilidade aumentada a um estímulo nocivo) e alodinia (sensibilidade a um estímulo normalmente inócuo).

O processo inflamatório é uma série complexa de eventos bioquímicos e celulares, ativados em resposta a uma lesão tecidual ou à presença de substâncias estranhas, que resulta em tumefação e dor (Levine & Taiwo, 1994, *Textbook of Pain*, 45-56). Dor artrítica é a dor inflamatória mais comum. Doença reumatóide é uma das condições inflamatórias crônicas mais comuns nos países desenvolvidos e artrite reumatóide é uma causa comum de incapacidade. A etiologia exata da artrite reumatóide é desconhecida, mas as hipóteses atuais sugerem que fatores tanto genéticos quanto microbiológicos podem ser importantes (Grennan & Jayson, 1994, *Textbook of Pain*, 397-407). Estima-se que quase 16 milhões de americanos

têm osteoartrite sintomática (OA) ou doença articular degenerativa, a maioria deles tendo mais de 60 anos de idade, e acredita-se que este número vai chegar a 40 milhões com o aumento da idade da população, fazendo desta um problema de saúde pública de enorme dimensão (Houge & Mersfelder, 5 *Ann Pharmacother.*, (2002), 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, *Textbook of Pain*, 387-395). A maioria dos pacientes com osteoartrite procuram ajuda médica por causa da dor associada. A artrite tem um impacto significativo na função psicossocial e física e sabe-se que ela é a principal causa de incapacidade nos últimos anos de vida. Espondilite alquilosante também é uma 10 doença reumática que causa artrite da espinha e das articulações sacroilíacas. Ela varia de episódios intermitentes de dor lombar que ocorrem a vida toda a uma doença crônica severa que ataca a espinha, as articulações periféricas e outros órgãos do corpo.

Um outro tipo de dor inflamatória é a dor visceral que inclui dor 15 associada à doença do intestino inflamado (IBD). A dor visceral é uma dor associada à víscera, que abrange os órgãos da cavidade abdominal. Estes órgãos incluem os órgãos sexuais, o baço e parte do sistema digestivo. A dor associada à víscera pode ser dividida em dor visceral digestiva e dor visceral não-digestiva. Distúrbios gastrointestinais (GI) comumente enfrenta- 20 dos que causam dor incluem distúrbio do intestino funcional (FBD) e doença do intestino inflamado (IBD). Estes distúrbios GI incluem uma ampla gama de doenças que atualmente são apenas moderadamente controladas, que incluem, no que diz respeito ao FBD, refluxo gastroesofágico, dispepsia, síndrome do intestino irritado (IBS) e síndrome da dor abdominal funcional 25 (FAPS), e, no que diz respeito ao IBD, doença de Crohn, ileíte e colite ulcerativa, todas elas regularmente produzindo dor visceral. Outros tipos de dor visceral incluem a dor associada à dismenorréia, cistite e pancreatite e dor pélvica.

Deve-se observar que alguns tipos de dor têm várias etiologias e 30 portanto podem ser classificadas em mais de uma área, por exemplo dor lombar e dor de câncer possuem componentes tanto nociceptivos quanto neuropáticos.

Outros tipos de dor incluem:

- dor resultante de distúrbios musculoesqueléticos que incluem mialgia, fibromialgia, espondilite, artropatias soro-negativas (não-reumatóides), reumatismo não-articular, distrofinopatia, glicogenólise, polimiosite e piomiosite;
- dor cardíaca e vascular, incluindo dor causada por angina, infarto do miocárdio, estenose mitral, pericardite, fenômeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia musculoesquelética;
- dor de cabeça, tal como enxaqueca com aura e enxaqueca sem aura), cefaléia em cacho, cefaléia de tensão, cefaléia mista e cefaléia associada a distúrbios vasculares; e
- dor orofacial, incluindo dor de dente, dor ótica, síndrome da boca queimando e dor miofascial temporomandibular.

Os compostos de fórmula (I) da presente invenção também são úteis no tratamento de condições diferentes de dor. Em particular, os compostos de fórmula (I) da presente invenção são úteis no tratamento de doenças relacionadas a células T, doenças autoimunes, esclerose múltipla, osteoporose, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), alergia e doença do intestino inflamado.

A invenção compreende ainda o uso de um composto de fórmula (I), seja em seu aspecto mais amplo ou em um aspecto preferido, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-droga do mesmo, na produção de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio selecionado de dor (especialmente dor neuropática), doenças relacionadas a células T, doenças autoimunes, esclerose múltipla, osteoporose, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), alergia e doença do intestino inflamado.

A invenção compreende ainda um método para tratar uma doença ou condição selecionada de dor (especialmente dor neuropática), doenças relacionadas a células T, doenças autoimunes, esclerose múltipla, osteoporose, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, câncer, síndrome

da imunodeficiência adquirida (AIDS), alergia ou doença do intestino inflamado, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), seja em seu aspecto mais amplo ou em um aspecto preferido, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-droga do mesmo.

- 5 Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) incluem os sais de adição de ácido e os sais de base dos mesmos.

Sais de adição de ácido adequados são formados a partir de ácidos que formam sais atóxicos. Exemplos incluem os sais de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, cansilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, 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 ácido/fosfato diácido, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoracetato e xinofoato.

10 15

Sais de base adequados são formados a partir de bases que formam sais atóxicos. Exemplos incluem os sais de alumínio, arginina, benzetina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, trometamina e zinco.

20

Hemi-sais de ácidos e bases também podem ser formados, por exemplo, sais de hemi-sulfato e hemicálcio.

Para uma recapitulação de sais adequados, vide Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl & Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

25

Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados por um ou mais de três métodos:

- (i) por reação do composto de fórmula (I) com o ácido ou a base desejada;
- 30 (ii) por remoção do grupo protetor lábil de ácido ou base de um precursor adequado do composto de fórmula (I) ou por abertura de anel de um precursor cíclico adequado, por exemplo, uma lactona ou lactama, u-

sando o ácido ou base desejada; ou

(iii) por conversão de um sal do composto de fórmula (I) em um outro sal por reação com um ácido ou base apropriada ou por meio de uma coluna trocadora de íons adequada.

5 Todas as três reações são tipicamente realizadas em solução. O sal resultante pode precipitar e ser recolhido por filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização no sal resultante pode variar de completamente ionizado a quase não ionizado.

Os compostos da invenção podem existir em uma série de estados sólidos variando de totalmente amorfo a totalmente cristalino. O termo 'amorfo' refere-se a um estado no qual o material não tem uma disposição de longo alcance no nível molecular e, dependendo da temperatura, pode apresentar as propriedades físicas de um sólido ou de um líquido. Tipicamente tais materiais não dão padrões de difração de raios X distintos e, embora apresentem as propriedades de um sólido, são mais formalmente descritos como um líquido. Com aquecimento, ocorre uma mudança de propriedades de sólido para líquido que se caracteriza por uma mudança de estado, tipo de segunda ordem ('transição de vidro'). O termo 'cristalino' refere-se a uma fase sólida na qual o material tem uma estrutura interna ordenada regular no nível molecular e dá um padrão de difração de raios X distinto com picos definidos. Tais materiais quando aquecidos suficientemente também vão apresentar as propriedades de um líquido, mas a mudança de sólido para líquido é caracterizada por uma mudança de fase, tipicamente de primeira ordem ('ponto de fusão').

25 Os compostos da invenção também podem existir nas formas não-solvatada e solvatada. O termo 'solvato' é usado neste relatório para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando o referido solvente
30 é água. A presente invenção abrange tanto as formas não solvatadas como todas as formas solvatadas.

Um sistema de classificação atualmente aceito para hidratos

orgânicos é um sistema que define hidratos de sítio isolado, hidratos de canal, ou hidratos coordenados com íon metálico - vide Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Hidratos de sítio isolado são hidratos nos quais as moléculas de água são isoladas do contato direto umas com as outras por moléculas orgânicas intervenientes. Nos hidratos de canal, as moléculas de água ficam em canais de treliça onde elas não ficam perto de outras moléculas de água. Nos coordenados com íon metálico, as moléculas de água são ligadas ao íon metálico.

- 5
- 10 - Quando o solvente ou a água estiver ligado firmemente, o complexo vai ter uma estequiometria bem definida independente da umidade. Quando, no entanto, o solvente ou a água estiver ligado debilmente, como em solvatos de canal e compostos higroscópicos, o teor de água/solvente vai depender da umidade e das condições de secagem. Nestes casos, não-
- 15 estequiometria será a norma.

Doravante todas as referências a compostos de fórmula (I) incluem referências a sais e solvatos dos mesmos e solvatos de sais dos mesmos.

- Os compostos da invenção incluem compostos de fórmula (I)
- 20 como definidos acima, incluindo todos os polimorfos e habitats de cristal dos mesmos, pró-drogas e isômeros dos mesmos (incluindo isômeros óticos, geométricos e tautoméricos) definidos mais adiante e compostos de fórmula (I) isotopicamente marcados.

- Como indicado, as chamadas 'pró-drogas' dos compostos de
- 25 fórmula (I) também estão dentro do escopo da invenção. Portanto certos derivados de compostos de fórmula (I) que possam ter pouca ou nenhuma atividade farmacológica podem, quando administrados no ou ao corpo, ser convertidos em compostos de fórmula (I) tendo a atividade desejada, por exemplo, por clivagem hidrolítica. Estes derivados são denominados "pró-
- 30 drogas". Outras informações sobre o uso de pró-drogas podem ser encontradas em Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi & W. Stella) e Bioreversible Carriers in Drug Design, Per-

gamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

As pró-drogas de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidos por substituição das funcionalidades apropriadas presentes nos compostos de fórmula (I) por certas porções conhecidas pelos especialistas na técnica como 'pró-porções' como descrito, por exemplo, em Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Os compostos de fórmula (I) da presente invenção contêm uma funcionalidade ácido carboxílico (-COOH). Portanto, pró-drogas adequadas compreendem ésteres dos mesmos, onde o hidrogênio da funcionalidade ácido carboxílico do composto de fórmula (I) é substituído por um resíduo éster. O termo "resíduo éster" significa um grupo éster que pode ser clivado *in vivo* por um método biológico tal como hidrólise e forma um composto de fórmula (I) tendo o grupo ácido carboxílico livre ou um sal do mesmo.

É possível determinar se o composto é uma pró-droga ou não, por exemplo, administrando-se o mesmo por injeção intravenosa a um animal experimental, tal como um rato ou camundongo, e em seguida estudando-se os líquidos corporais do animal para determinar se é possível ou detectar não o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Exemplos preferidos do resíduo éster incluem:

grupos $C_1 - C_{20}$ alquil, que podem ser grupos alquil de cadeia reta ou ramificada, tais como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, ter-butil, n-pentil, isopentil, neopentil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, undecil, dodecil, tridecil, tetradecil, pentadecil, hexadecil, heptadecil, octadecil, nonadecil e icosanil, especialmente grupos $C_1 - C_{12}$ alquil, de preferência grupos $C_1 - C_8$ alquil, mais preferivelmente grupos $C_1 - C_6$ alquil, e ainda mais preferivelmente grupos $C_1 - C_4$ alquil tais como aqueles definidos e exemplificados acima;

grupos $C_1 - C_{10}$ haloalquil (definidos como um grupo alquil substituído com um ou mais átomos de halogênio, de preferência átomos de flúor ou cloro, mais preferivelmente átomos de flúor), haloalquil, mais preferivel-

- mente grupos $C_1 - C_6$ haloalquil, e ainda mais preferivelmente grupos $C_1 - C_4$ haloalquil tais como mono-, di- ou trifluormetil, mono-, di- ou triclorometil, bromometil, 2-fluoretil, 2,2-difluoretil, 2,2,2-trifluoretil, 2-cloroetil, 2,2-dicloroetil, 2,2,2-tricloroetil, perfluoretil, perfluorpropil e perfluorbutil;
- 5 grupos $C_1 - C_{10}$ hidroxialquil (definidos como um grupo alquil substituído com um grupo hidróxi (-OH)), de preferência grupos $C_1 - C_8$ hidroxialquil, mais preferivelmente grupos $C_1 - C_6$ hidroxialquil, e ainda mais preferivelmente grupos $C_1 - C_4$ hidroxialquil tais como hidroximetil, 1- ou 2-hidroxietil, 1-, 2- ou 3-hidroxipropil, e 1-, 2-, 3- ou 4-hidroxibutil;
- 10 grupos (C_{1-10} alcóxi) C_{1-10} alquil (definidos como um grupo alquil substituído com um grupo alcóxi), de preferência grupos (C_{1-6} alcóxi) C_{1-6} alquil, mais preferivelmente grupos (C_{1-4} alcóxi) C_{1-4} alquil, e mais preferivelmente ainda grupos (C_{1-4} alcóxi)metil, tais como os grupos metoximetil, 1,1-dimetil-1-metoximetil, etoximetil, propoximetil, isopropoximetil, butoximetil e
- 15 t-butoximetil;
- grupos (C_{1-6} alcóxi)metil C_{1-6} alcoxilados, tais como o grupo 2-metoxietoximetil;
- grupos halo(C_{1-6} alcóxi)metil, tais como os grupos 2,2,2-tricloroetoximetil e bis(2-cloroetóxi)metil;
- 20 grupos C_{3-8} cicloalquil, tais como os grupos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil e ciclooctil;
- grupos aralquil, por exemplo: grupos $C_1 - C_6$ alquil substituídos com 1 a 3 grupos C_{6-14} aril (onde a parte aril é selecionada de fenil, naftil, antril e fenantril), tais como os grupos benzil, α -naftilmetil, β -naftilmetil, dife-
- 25 nilmetil, trifenilmetil, α -naftildifenilmetil e 9-antrilmetil; e grupos C_{1-6} alquil substituídos com 1 a 3 grupos C_{6-14} aril substituído, onde um ou mais dos grupos aril é substituído com um ou mais (de preferência 1 a 3, e mais preferivelmente somente 1) substituintes $C_1 - C_6$ alquil, $C_1 - C_6$ alcóxi, nitro, halogênio ou ciano; tais como os grupos 4-metilbenzil, 2,4,6-trimetilbenzil,
- 30 3,4,5-trimetilbenzil, 4-metoxibenzil, 4-metoxifenildifenilmetil, 2-nitrobenzil, 4-nitrobenzil, 4-clorobenzil, 4-bromobenzil e 4-cianobenzil; especialmente o grupo benzil;

grupos tetrahidropiranil ou tetrahidrotiopiranil, onde o grupo tetrahidropiranil ou tetrahidrotiopiranil pode ser opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de halo e C₁₋₆ alcóxi, tal como: grupos tetrahidropiran-2-il, 3-bromotetrahidropiran-2-il, 4-metóxi-tetrahidropiran-4-il, tetrahidrotiopiran-2-il, e 4-metóxi-tetrahidrotiopiran-4-il;

grupos tetrahidrofuranil ou tetrahidrotiofuranil groups, onde o grupo tetrahidrofuranil ou tetrahidrotiofuranil pode ser opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de halo e C₁₋₆ alcóxi, tal como: grupos tetrahidrofuran-2-il e tetrahidrothiofuran- 2-il;

grupos C₂₋₁₀ alquenil, tais como os grupos vinil, propenil, butenil, pentenil, hexenil, heptenil, octenil, nonenil e decenil; e

grupos C₂₋₁₀ alquinil, tais como os grupos etinil, propinil, butinil, pentinil, hexinil, heptinil, octinil, noninil e decinil.

Outros exemplos de grupos de substituição de acordo com os exemplos precedentes e exemplos de outros tipos de pró-drogas podem ser encontrados nas referências mencionadas acima.

Além disso, certos compostos de fórmula (I) podem agir como pró-drogas de outros compostos de fórmula (I).

Os compostos de fórmula (I) contendo um ou mais átomos de carbono assimétricos podem existir como dois ou mais estereoisômeros. Quando os compostos de fórmula (I) contêm um grupo cicloalqueno, isômeros *cis/trans* são possíveis quando os grupos CO₂H e B não estão no mesmo carbono. Quando os isômeros estruturais são interconvertíveis via uma barreira de baixa energia, pode ocorrer isomeria tautomérica ('tautomerismo'). Este pode adquirir a forma de tautomerismo protônico em compostos de fórmula (I) contendo uma um grupo uréia cíclica, tiouréia ou cianoguanidina, ou do chamado tautomerismo de valência em compostos que contêm uma porção aromática. Acontece que um único composto pode apresentar mais de um tipo de isomeria.

Estão incluídos no escopo da presente invenção todos os estereoisômeros, diastereoisômeros (especialmente isômeros *cis/trans*) e formas tautoméricas dos compostos de fórmula (I), incluindo compostos apre-

sentando mais de um tipo de isomeria, e misturas de um ou mais dos mesmos. Também estão incluídos sais de adição de ácido ou sais de base onde o contraíon é oticamente ativo, por exemplo, *D*-lactato ou *L*-lisina, ou racêmico, por exemplo, *DL*-tartarato ou *DL*-arginina.

- 5 Os isômeros *cis/trans* podem ser separados por técnicas convencionais bastante conhecidas pelos especialistas na técnica, por exemplo, cromatografia e cristalização fracionada.

Técnicas convencionais para a preparação/isolamento de enantiômeros individuais incluem síntese quiral a partir 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).

- 10 Alternativamente, o racemato (ou um precursor racêmico) pode ser reagido com um composto opticamente ativo adequado, , por exemplo, um álcool, ou, no caso em que o composto de fórmula (I) contém uma porção ácida ou básica, uma base ou ácido tal como 1-feniletilamina ou ácido tartárico. A mistura diastereomérica resultante pode ser separada por cromatografia e/ou cristalização fracionada e um dos diastereoisômeros ou ambos convertidos nos enantiômeros puros correspondentes por meios bastante conhecidos pelo especialista na técnica.

- 20 Os compostos quirais da invenção (e precursores quirais dos mesmos) podem ser obtidos em forma enantiomericamente enriquecida usando cromatografia, tipicamente HPLC, em uma resina assimétrica com uma fase móvel consistindo em um hidrocarboneto, tipicamente heptano ou hexano, contendo de 0 a 50% em volume de isopropanol, tipicamente de 2% a 20%, e de 0 a 5% em volume de uma alquilamina, tipicamente 0,1% de dietilamina. Concentração do material eluído dá a mistura enriquecida.

- 30 Quando qualquer racemato cristaliza, cristais de dois tipos diferentes são possíveis. O primeiro tipo é o composto racêmico (racemato verdadeiro) mencionado acima onde é produzida uma forma homogênea de cristal contendo ambos os enantiômeros em quaisquer equimolares. O segundo tipo é a mistura ou conglomerado racêmica onde são produzidas du-

as formas de cristal em quaisquer equimolares compreendendo cada uma um único enantiômero.

Embora ambas as formas de cristal presentes em uma mistura racêmica tenham propriedades físicas idênticas, elas podem ter propriedades físicas diferentes comparadas com o racemato verdadeiro. As misturas racêmicas podem ser separadas por técnicas convencionais conhecidas pelos especialistas na técnica - vide, por exemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel & S. H. Wilen (Wiley, 1994).

A presente invenção inclui todos os compostos de fórmula (I) marcados isotopicamente farmaceuticamente aceitáveis onde um ou mais átomos são substituídos por átomos com o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número atômico que predomina na natureza.

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

Certos compostos de fórmula (I) isotopicamente marcados, por exemplo, aqueles incorporando um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição tecidual de drogas e/ou substratos. Os isótopos radioativos trítio, i.e., i.e. ^3H , e carbono-14, i.e., ^{14}C , são particularmente úteis para tanto tendo em vista sua facilidade de incorporação e fácil meio de detecção.

A substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, i.e., ^2H , pode oferecer certas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia aumentada *in vivo* ou exigências de dosagem reduzida, e por conseguinte pode ser preferida em algumas circunstâncias.

Substituição com isótopos emissores de pósitron, tais como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , pode ser útil em estudos de topografia por emissão de pósitrons (PET) para examinar a ocupação de receptores de substrato.

Compostos de fórmula (I) isotopicamente marcados geralmente

podem ser preparados por técnicas convencionais conhecidas pelos especialistas na técnica ou por processos análogos àqueles descritos nos exemplos e preparações que se seguem usando um reagente isotopicamente marcado apropriado no lugar do reagente não marcado anteriormente empregado.

Solvatos farmacêuticamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles onde o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, por exemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Também estão dentro do escopo da invenção compostos de fórmula (I) intermediários como definidos mais acima, todos os sais, solvatos e complexos dos mesmos e todos os solvatos e complexos dos sais dos mesmos definidos mais acima para os compostos de fórmula (I). A invenção inclui todos os polimorfos das espécies e acima mencionadas e habitats de cristal das mesmas.

Quando se prepara compostos de fórmula (I) de acordo com a invenção, é habitualmente permitido que o especialista na técnica selecione a forma do composto de fórmula (I) que ofereça a melhor combinação de aspectos para esta finalidade. Tais aspectos incluem o ponto de fusão, a solubilidade, a processabilidade e o rendimento da forma intermediária e a facilidade resultante com que o produto pode ser purificado mediante isolamento.

Os compostos de fórmula (I) devem ser avaliados quanto as suas propriedades biofarmacêuticas, tais como solubilidade e estabilidade da solução (através do pH), permeabilidade etc., para selecionar a forma de dosagem e a via de administração mais apropriadas para tratamento da indicação proposta.

Os compostos da invenção destinados a uso farmacêutico podem ser administrados como produtos cristalinos ou amorfos. Eles podem ser obtidos, por exemplo, como tampões sólidos, pós, ou filmes por métodos tais como precipitação, cristalização, liofilização, secagem por aspersão, ou secagem evaporativa. Secagem por microondas ou radiofrequência pode ser usada com esta finalidade.

Eles podem ser administrados isolados ou em combinação com um ou mais outros compostos da invenção ou em combinação com uma ou mais outras drogas (ou como qualquer combinação das mesmas). Em geral, eles serão administrados como uma formulação em associação com um ou

5 mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. O termo 'excipiente' é usado neste relatório para descrever qualquer ingrediente que não os compostos da invenção. A escolha do excipiente vai depender bastante de fatores tais como o modo de administração particular, o efeito do excipiente sobre a solubilidade e a estabilidade, e a natureza da forma de dosagem.

- 10 Composições farmacêuticas adequadas para a distribuição dos compostos da presente invenção e métodos para sua preparação serão facilmente evidentes para os especialistas na técnica. Tais composições e métodos para sua preparação podem ser encontrados, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Com-
- 15 pany, 1995).

ADMINISTRAÇÃO ORAL

- Os compostos da invenção podem ser administrados por via oral. A administração oral pode envolver deglutição, para que o composto penetre no trato gastrointestinal, e/ou administração bucal, lingual, ou sub-
- 20 lingual por meio da qual o composto penetra na corrente sanguínea diretamente da boca.

- Formulações adequadas para administração oral incluem sistemas sólidos, semi-sólidos e líquidos tais como comprimidos; cápsulas macias ou duras contendo multi- ou nano-particulados, líquidos, ou pós; pastilhas
- 25 (inclusive cheias de líquidos); comprimidos mastigáveis, géis; formas de dosagem de dispersão rápida; filmes; óvulos; sprays; e compressas bucais/mucoadesivas.

- Formulações líquidas incluem suspensões, soluções, xaropes e elixires. Tais formulações podem ser empregadas como cargas em cápsulas
- 30 macias ou duras (feitas, por exemplo, de gelatina ou hidroxipropilmetilcelulose) e tipicamente compreendem um carreador, por exemplo, água, etanol, polietileno glicol, propileno glicol, metilcelulose, ou um óleo adequado, e um

ou mais agentes emulsificantes e/ou agentes suspensores. As formulações líquidas também podem ser preparadas pela reconstituição de um sólido, por exemplo, de um sachê.

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

Para formas de dosagem em comprimido, dependendo da dose, a droga pode constituir de 1% em peso a 80% em peso da forma de dosagem, mais tipicamente de 5% em peso a 60% em peso da forma de dosagem. Além da droga, os comprimidos geralmente contêm um desintegrante. Exemplos de desintegrantes incluem glicolato de amido sódico, carboximetil celulose sódica, carboximetil celulose cálcica, croscarmellose sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulose, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose substituída com alquil inferior, amido, amido pré-gelatinizado e alginato de sódio. Em geral, o desintegrante compreende de 1% em peso a 25% em peso, de preferência de 5% em peso a 20% em peso da forma de dosagem.

Aglutinantes geralmente são 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-gelatinizado, hidroxipropil celulose e hidroxipropil metilcelulose. Os comprimidos também podem conter diluentes, tais como lactose (monohidratada, monohidratada secada por aspersão, anidra e outras formas), manitol, xilitol, dextrose, sacarose, sorbitol, celulose microcristalina, amido, fosfato de cálcio dibásico dihidratado.

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

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

Outros componentes possíveis incluem antioxidantes, corantes, agentes flavorizantes, preservativos e agentes mascaradores de sabor.

Comprimidos exemplificativos contêm até cerca de 80% de droga, 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 lubrificante.

Misturas de comprimido podem ser prensadas diretamente ou por rolo para formar comprimidos. As misturas de comprimido ou porções de misturas podem ser alternativamente granulados por via úmida, a seco, ou por sopro, congeladas por sopro, ou extrusadas antes da tabletagem. A formulação final pode compreender uma ou mais camadas e pode ser revestida ou não revestida; ela pode até mesmo ser encapsulada.

A formulação de comprimidos está discutida em Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman & L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Filmes orais consumíveis para uso humano ou veterinário são tipicamente formas de dosagem em filme fino maleável solúvel em água ou intumescível em água que podem ser de dissolução rápida ou mucoadesivas e tipicamente compreendem um composto de fórmula (I), um polímero formador de filme, um aglutinante, um solvente, um umectante, um plastificante, um estabilizantes ou emulsificante, um agente modificador de viscosidade e um solvente. Alguns componentes da formulação podem desempenhar mais de uma função.

O composto de fórmula (I) pode ser solúvel ou insolúvel em água. Um composto solúvel em água tipicamente compreende de 1 % em peso a 80 % em peso, mais tipicamente de 20 % em peso a 50 % em peso,

dos solutos. Compostos menos solúveis podem compreender uma maior proporção da composição, tipicamente até 88 % em peso dos solutos. Alternativamente, o composto de fórmula (I) pode estar na forma de glóbulos multiparticulados.

- 5 O polímero formador de filme pode ser selecionado de polissacarídeos naturais, proteínas, ou hidrocolóides sintéticos e está tipicamente presente na faixa de 0,01 a 99 % em peso, mais tipicamente na faixa de 30 a 80 % em peso.

- 10 Outros componentes possíveis incluem antioxidantes, corantes, flavorizantes, realçadores de sabor, preservativos agentes estimuladores de salivação, agentes refrigerantes, co-solventes (inclusive óleos), emolientes, agentes de encorpamento, agentes antiespumantes, tensoativos e agentes mascaradores de sabor.

- 15 Os filmes de acordo com a invenção são tipicamente preparados por secagem evaporativa de filmes aquosos finos aplicados sobre um suporte ou papel de apoio destacável. Isto pode ser feito em um forno ou túnel de secagem, tipicamente uma secadora e aparelho de revestimento combinados, ou por liofilização ou secagem a vácuo.

- 20 Formulações sólidas para administração oral podem ser formuladas para liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem formulações de liberação retardada, sistemática, pulsada, controlada, vetorizada e programada.

- 25 Formulações de liberação modificada adequadas para os propósitos da invenção estão descritas na Patente US N° 6.106.864. detalhes de outras tecnologias de liberação adequadas tais como dispersões de alta energia e partículas osmóticas e revestidas podem ser encontrados em Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma *et al.* (2001). O uso de goma de mascar para obter liberação controlada está descrito no documento WO 00/35298.

30 ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL

Os compostos da invenção também podem ser administrados diretamente na corrente sanguínea, no músculo, ou em um órgão interno.

Meios adequados para administração parenteral incluem a administração intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intra-uretral, intrasternal, intracraniana, intramuscular, intrasinovial e subcutânea. Dispositivos adequados para administração parenteral incluem injetores de
5 agulha (inclusive microagulha), injetores sem agulha e técnicas de infusão.

Formulações parenterais são tipicamente soluções aquosas que podem conter excipientes tais como sais, carboidratos e agentes tamponantes (de preferência até um pH de 3 a 9), mas, para algumas aplicações, elas podem ser formuladas de maneira mais adequada como uma solução não
10 aquosa estéril ou como uma forma seca para ser usada junto com um veículo adequado tal como água livre de pirogênio e estéril.

A preparação de formulações parenterais em condições estéreis, por exemplo, por liofilização, pode ser facilmente efetuada usando técnicas farmacêuticas tradicionais bastante conhecidas pelos especialistas na
15 técnica.

A solubilidade dos compostos de fórmula (I) usados na preparação de soluções parenterais pode ser aumentada pelo uso de técnicas de formulação apropriadas, tais como a incorporação de agentes melhoradores de solubilidade.

20 Formulações para administração parenteral podem ser formuladas para liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem formulações de liberação retardada, sistemática, pulsada, controlada, vetorizada e programada. Por conseguinte, os compostos da invenção podem ser formulados como uma suspensão ou como um sólido,
25 um semi-sólido, ou um líquido tixotrópico para administração como um depósito implantado proporcionando liberação modificada do composto ativo. Exemplos de tais formulações incluem stents revestidos com droga e semi-sólidos e suspensões compreendendo microesferas de ácido poli(*DL*-láctico-coglicólico) (PGLA) revestidas com droga.

30 ADMINISTRAÇÃO TÓPICA

Os compostos da invenção também podem ser administrados por via tópica, (intra)dérmica, ou transdérmica à pele ou mucosa. Formula-

ções típicas para tanto incluem géis, hidrogéis, loções, soluções, cremes, pomadas, polvilhos, curativos, espumas, filmes, emplastros, pastilhas farmacêuticas, implantes, esponjas, fibras, bandagens e microemulsões. Lipossomas também podem ser usados. Carreadores típicos incluem álcool, água, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, glicerina, polietileno glicol e propileno glicol. Aumentadores de penetração podem ser incorporados - vide, por exemplo, *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958, de Finnin & Morgan (Outubro 1999).

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

As formulações para administração tópica podem ser formuladas para liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem formulações de liberação retardada, sistemática, pulsada, controlada, vetorizada e programada.

ADMINISTRAÇÃO INALADA /INTRANASAL

Os compostos da invenção também podem ser administrados por via intranasal ou por inalação, tipicamente na forma de um pó seco (seja isolado, como uma mistura, por exemplo, em uma mistura seca com lactose, ou como um partícula de componentes mistos, por exemplo, mistos com fosfolipídios, tais como fosfatidilcolina) a partir de um inalador de pó seco, como um spray aerosol a partir de um recipiente pressurizado, uma bomba, um spray, um atomizador (de preferência um atomizador usando eletrohidrodinâmica para produzir uma névoa fina), ou um nebulizador, com ou sem o uso de um propelente adequado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoretano ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropano, ou como gotas nasais. Para uso intranasal, o pó pode compreender um agente bioadesivo, por exemplo, quitosano ou ciclodextrina.

O recipiente pressurizado, a bomba, o spray, o atomizador, ou o 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 propelente ou propelentes como solvente e um tensoativo opcional, tal como trioleato de sorbitan, ácido oléico, ou um ácido oligoláctico.

Antes de ser usado em uma formulação de pó seco ou suspensão, o produto medicamentoso é micronizado até um tamanho adequado para distribuição por inalação (tipicamente menor que 5 microns). Isto pode ser obtido por qualquer método de cominuição apropriado, tal como trituração por jato em espiral, trituração por jato em leito fluido, processamento em fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneização de alta pressão, ou secagem por aspersão.

Cápsulas (feitas, por exemplo, de gelatina ou hidroxipropilmetilcelulose), flaconetes e cartuchos para uso em um inalador ou insuflador podem ser formuladas de modo a conter uma mistura em pó do composto da invenção, uma base em 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 anidra ou pode estar na forma do monohidrato, de preferência esta última. Outros excipientes adequados incluem dextrana, glicose, maltose, sorbitol, xilitol, frutose, sacarose e trealose.

Uma formulação de solução adequada para uso em um atomizador usando eletro-hidrodinâmica para produzir uma névoa fina pode conter de 1 µg a 20 mg do composto da invenção por acionamento e o volume de acionamento pode variar de 1 µl a 100 µl. Uma formulação típica pode compreender um composto de fórmula (I), propileno glicol, água estéril, etanol e cloreto de sódio. Solventes alternativos que podem ser usados no lugar de propileno glicol incluem glicerol e polietileno glicol.

Flavorizantes adequados, tais como mentol e levomentol, ou adoçantes, tais como sacarina ou sacarina sódica, podem ser adicionados às formulações da invenção destinadas à administração inalada/intranasal.

As formulações para administração inalada/intranasal podem ser formulados para liberação imediata e/ou modificada, usando, por exemplo, PGLA. Formulações de liberação modificada incluem formulações de liberação retardada, sistemática, pulsada, controlada, vetorizada e programada.

ADMINISTRAÇÃO RETAL/INTRA VAGINAL

Os compostos da invenção podem ser administrados por via retal ou vaginal, por exemplo, na forma de um supositório, pessário, ou enema. Manteiga de cacau é uma base para supositório tradicional, mas várias alternativas podem ser usadas segundo apropriado.

- 5 As formulações para administração retal/vaginal podem ser formuladas para liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem formulações de liberação retardada, sistemática, pulsada, controlada, vetorizada e programada.

ADMINISTRAÇÃO OCULAR/AURAL

- 10 Os compostos da invenção também podem ser administrados diretamente no olho ou ao ouvido, tipicamente na forma de gotas de uma suspensão ou solução micronizada em solução salina estéril, isotônica, de pH ajustado. Outras formulações adequadas para administração ocular e aural incluem pomadas, géis, implantes biodegradáveis (esponjas de gel
- 15 absorvíveis, colágeno) e não biodegradáveis (por exemplo silicone), implantes, pastilhas farmacêuticas, lentes e sistemas particulados ou vesiculares, tais como niossomas ou lipossomas. Um polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, álcool polivinílico, ácido hialurônico, um polímero celulósico, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, ou metil celulose, ou
- 20 um polímero heteropolissacarídico, por exemplo, goma gelana, pode ser incorporado junto com um preservativo, tal como cloreto de benzalcônio. Tais formulações também podem ser distribuídas por iontoforese.

- As formulações para administração ocular/aural podem ser formuladas para liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação
- 25 modificada incluem formulações de liberação retardada, sistemática, pulsada, controlada, vetorizada e programada.

OUTRAS TECNOLOGIAS

- Os compostos da invenção podem ser combinados com entidades macromoleculares solúveis, tais como ciclodextrina e derivados adequados da mesma ou com polímeros contendo polietileno glicol, para melhorar sua solubilidade, taxa de dissolução, mascaramento de sabor, biodisponibilidade e/ou estabilidade para uso em qualquer dos modos de administra-
- 30

ção acima mencionados.

Complexos de droga-ciclodextrina, por exemplo, geralmente mostram-se úteis para a maioria das formas de dosagem e vias de administração. Podem ser usados tanto complexos de inclusão como complexos de não-inclusão. Como uma alternativa para a complexação direta com a droga, a ciclodextrina pode ser usada como um aditivo auxiliar, i.e., como um carreador, diluente, ou solubilizante. As mais comumente usadas para estes fins são alfa-, beta- e gama-ciclodextrinas, exemplos das quais podem ser encontrados nos documentos WO 91/11172, WO 94/02518 e WO 98/55148.

10 KIT DE PARTES

Como pode ser desejável administrar uma combinação de compostos ativos, por exemplo, com a finalidade de tratar uma doença ou condição particular, faz parte do escopo da presente invenção que duas ou mais composições farmacêuticas, sendo que pelo menos uma delas contém um composto de acordo com a invenção, podem ser convenientemente combinadas na forma de um kit adequado para co-administração das composições.

Portanto o kit da invenção compreende duas ou mais composições farmacêuticas separadas, sendo que pelo menos uma delas contém um composto de fórmula (I) de acordo com a invenção, e meios para guardar separadamente as referidas composições, tais como um recipiente, uma garrafa dividida, ou uma embalagem metálica dividida. Um exemplo de tal kit é a conhecida embalagem bolha para acondicionar comprimidos, cápsulas e outros.

O kit da invenção é particularmente adequado para administrar diferentes formas de dosagem, por exemplo, oral e parenteral, para administrar as composições separadas em diferentes intervalos de dosagem, ou para titular as composições separadas uma contra a outra. Para auxiliar a aceitação, o kit tipicamente compreende instruções para administração e pode ser apresentado com o chamado lembrete ("memory aid").

DOSAGEM

Para administração a pacientes humanos, a dose diária total dos

compostos da invenção varia tipicamente na faixa de 10 mg a 1000 mg dependendo, naturalmente, do modo de administração. Por exemplo, a administração oral pode requerer uma dose diária total de 10 mg a 1000 mg, ao passo que uma dose intravenosa pode requerer de 10 mg a 1000 mg. A dose diária total pode ser administrada em dose única ou em doses fracionadas e pode, a critério médico, estar fora da faixa típica dada nesta invenção.

Estas dosagens têm por base um indivíduo humano médio pesando de cerca de 60 kg a 70 kg. O médico poderá facilmente determinar as doses para indivíduos com peso fora desta faixa, tais como bebês e idosos.

Para evitar dúvidas, as referências feitas a "tratamento" neste relatório incluem tratamento curativo, paliativo e profilático.

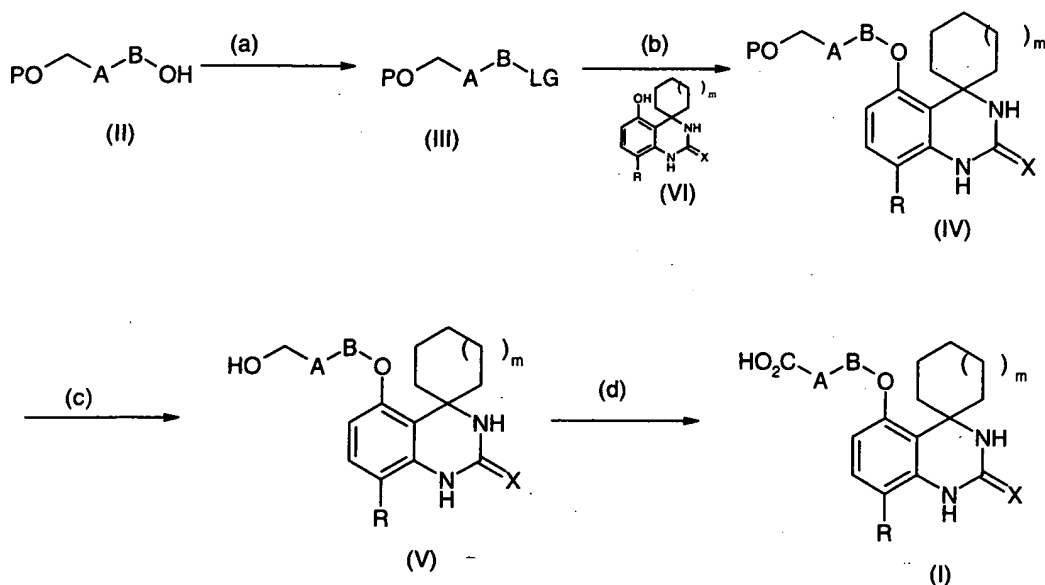
Todos os compostos de fórmula (I) podem ser preparados pelos procedimentos descritos nos Métodos Gerais descritos abaixo e pelos métodos específicos descritos na seção Exemplos e na seção Preparações, ou modificações de rotina dos mesmos. A presente invenção também abrange qualquer um ou mais destes processos para preparar os compostos de fórmula (I), além de quaisquer intermediários novos usados nos mesmos.

Métodos Gerais

As seguintes abreviações são usadas:

- DMF = dimetilformamida
- DMSO = dimetil sulfóxido
- TEMPO = 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-óxido
- THF = tetrahydrofurano
- DCM = diclorometano

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados da maneira mostrada no esquema 1 abaixo.



Esquema 1

No esquema 1, P representa um grupo protetor de hidróxi, e-
 xemplos adequados dos mesmos estando descritos em "Protective Groups
 in Organic Synthesis" de T. W. Greene e P. Wuts, Wiley e Sons, 1991, e LG
 representa um grupo deslocável adequado, tal como halogênio, (C_{1-6} al-
 quil)sulfonilóxi (por exemplo metano-sulfonilóxi), (C_{1-6} haloalquil)sulfonilóxi
 5 (por exemplo trifluormetanossulfonilóxi) ou benzeno- ou toluenossulfonilóxi
 (por exemplo p-toluenossulfonilóxi). De preferência P é benzil e LG é p-
 toluenossulfonilóxi.

Etapa (a): O composto de fórmula (III) pode ser preparado a par-
 10 tir do composto (II) e um agente apropriado capaz de converter um grupo
 hidróxi em um grupo deslocável, tipicamente um reagente sulfonilante (por
 exemplo cloreto de metanossulfonil ou cloreto de p-toluenossulfonil) na pre-
 sença de uma base (por exemplo trietilamina ou piridina) em um solvente
 adequado (por exemplo piridina ou diclorometano) a uma temperatura de
 15 0°C à temperatura ambiente por 15 minutos a 24 horas.

As condições preferidas são: 1 eq. de composto (II) em dicloro-
 metano, 1,2 eq. de cloreto de p-toluenossulfonil, 2 eq. de piridina à tempera-
 tura ambiente por 18 horas.

Etapa (b): O composto de fórmula (IV) pode ser preparado a
 20 partir do composto (III) e do hidróxi composto de fórmula (VI) em um solven-

te adequado (por exemplo DMF, DMSO) na presença de uma base adequada (por exemplo Cs_2CO_3 , K_2CO_3), opcionalmente na presença de um crown éter (por exemplo 18-crown-6) a 50 - 120°C por uma noite.

As condições preferidas são: 1 eq. de composto (VI), 1,1 eq. de composto (III), 1,2 eq. de Cs_2CO_3 , in DMF a 80°C por 24 horas.

Os compostos de fórmula (VI) estão descritos de modo geral no documento WO 02/074754. Compostos de fórmula (VI) específicos onde X é O, m é 1 e R é Cl podem ser preparados da maneira descrita em *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2004), 14 (18), 4627-32, ou da maneira representada no esquema 5 abaixo.

Etapa (c): O composto de fórmula (IV) pode ser desprotegido por reação com um agente desprotetor em um solvente adequado para dar o composto de fórmula (V). Reagentes e métodos adequados estão descritos em "Protective Groups in Organic Synthesis" (mencionado acima). Quando P é benzil, exemplos de reagentes adequados incluem tricloreto de boro ou cloreto de ferro (III).

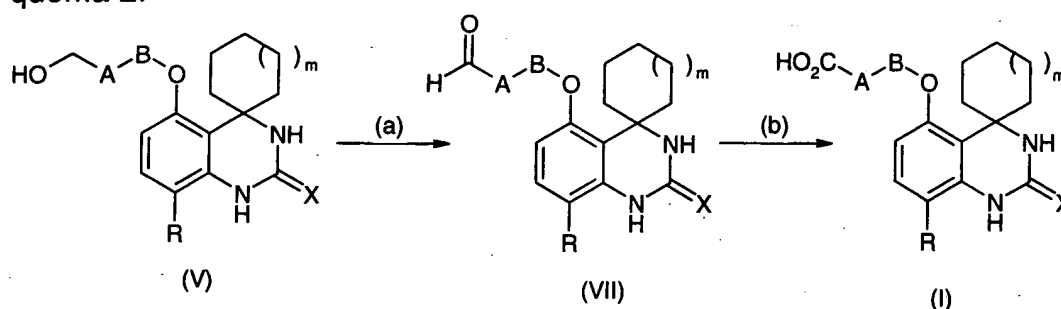
As condições preferidas são: 1 eq. de composto (IV) em diclorometano, 4 eq. de BCl_3 à temperatura ambiente por 18 horas.

Etapa (d): O composto de fórmula (I) pode ser preparado por oxidação do composto de fórmula (V) usando um agente oxidante em um solvente adequado. Reagentes e condições típicos incluem trióxido de cromo catalítico e ácido periódico (H_5IO_6) em um solvente tal como acetonitrila a uma temperatura entre a temperatura ambiente e 50°C por 18 a 36 horas, ou alternativamente NaOCl mais NaClO_2 na presença de TEMPO catalítico em um solvente tal como acetonitrila a uma temperatura entre 0°C e a temperatura ambiente por 18 a 36 horas.

As condições preferidas são: 1 eq. de composto (V), 2,5 eq. de ácido periódico, 0,02 eq. de CrO_3 , em acetonitrila aquosa a 0,75%, 24 horas a 40°C.

Os compostos de fórmula (I) podem ser alternativamente preparados por oxidação de compostos de fórmula (V) em um procedimento de duas etapas via os aldeídos de fórmula (VII) da maneira mostrada no es-

quema 2.



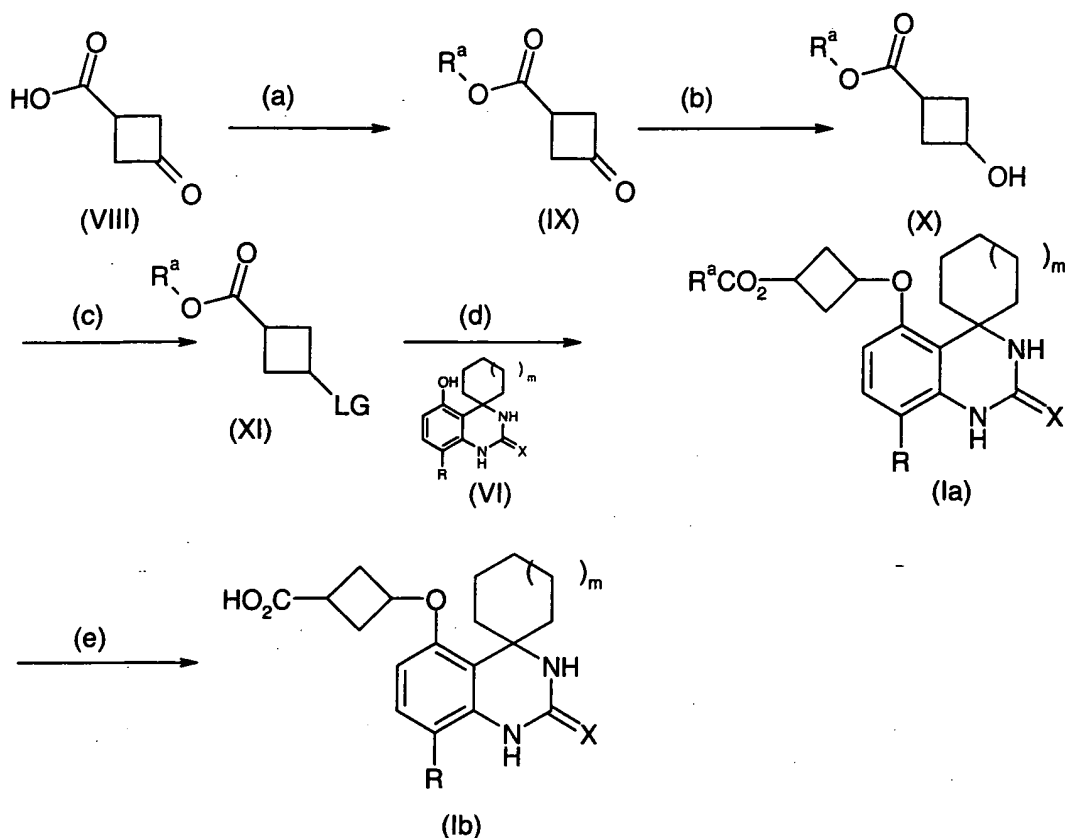
Esquema 2

Etapa (a): A oxidação do álcool (V) para o aldeído (VII) é tipicamente realizada usando NaOCl com TEMPO catalítico em um solvente adequado, por exemplo acetonitrila, acetona a uma temperatura entre 0°C e a temperatura ambiente por 2 - 18 horas, ou alternativamente usando o complexo trióxido de enxofre-piridina com DMSO em um solvente tal como THF a uma temperatura entre 0°C e a temperatura ambiente por 2 - 18 horas.

Etapa (b): Nova oxidação do aldeído (VII) para o ácido (I) é tipicamente realizada usando NaClO₂ na presença de fosfato de potássio em um solvente tal como t-butanol aquoso a uma temperatura entre 0°C e a temperatura ambiente por 2 - 18 horas, ou alternativamente usando ácido tricloroisocianúrico com TEMPO catalítico em um solvente adequado, por exemplo acetona ou acetonitrila, a uma temperatura entre 0°C e a temperatura ambiente por 2 - 18 horas.

Os compostos de fórmula (II) são conhecidos na literatura. Por exemplo, compostos de fórmula (II) onde A é um grupo *cis*-1,3-ciclobutileno e B é uma ligação simples podem ser preparados da maneira descrita em *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1995), 18, 2281-7.

Alternativamente os compostos de fórmula (Ib), que são compostos de fórmula (I) onde A é um grupo *cis*- ou *trans*-1,3-ciclobutileno e B é uma ligação simples podem ser preparados a partir do composto (VIII) ou do composto (IX) por métodos tradicionais, tal como mostrado no esquema 3. Os compostos (II) e (X) *trans* podem ser obtidos a partir dos compostos (II) e (X) *cis* respectivamente por inversão usando a química de Mitsunobu análoga àquela descrita em *Synthesis*, (1981), 1.



Esquema 3

No esquema 3, R^a é um resíduo éster, exemplos adequados do mesmo estando descritos acima para pró-drogas e em "Protective Groups in Organic Synthesis" (mencionado acima) (por exemplo (C_{1-6}) alquil, benzil ou (+) ou (-)-mentil), e LG é um grupo deslocável tal como halogênio, $(C_{1-6}$ alquil)sulfonilóxi (por exemplo metanossulfonilóxi), $(C_{1-6}$ haloalquil)sulfonilóxi (por exemplo trifluormetanossulfonilóxi) ou benzeno- ou toluenossulfonilóxi (por exemplo p-toluenossulfonilóxi).

Etapa (a): O composto de fórmula (IX) pode ser preparado por reação do composto (VIII) com um álcool adequado de fórmula R^aOH (por exemplo metanol, t-butanol, álcool benzílico ou (-) mentol) em diversas condições, exemplos adequados das mesmas estando descritos em "Protective Groups in Organic Synthesis" (mencionado acima).

As condições preferidas são: 1 eq. de composto (VIII), 1,1 eq. 1,1'-carbonil diimidazol, em etil acetato ao refluxo por 1 hora seguido de 1 eq. de R^aOH à temperatura ambiente por 4 horas.

Etapa (b): A redução do composto (IX) para o álcool (X) pode

ser realizada usando um agente redutor adequado, por exemplo borohidreto de sódio ou L-Selectride®, em um solvente adequado tal como THF.

As condições preferidas são: 1 eq. de composto (IX), 0,5 eq. de NaBH_4 em 20:1 THF:metanol a 0°C por 20 minutos.

5 Etapa (c): O composto de fórmula (XI) pode ser preparado a partir do composto (X) usando reagentes e condições semelhantes às aquelas descritas no esquema 1, etapa (a).

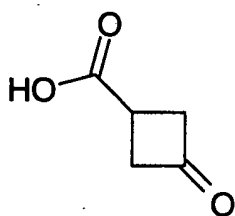
As condições preferidas são: 1 eq. de composto (X), 1,05 eq. de cloreto de p-toluenossulfonil em piridina a uma temperatura entre 0°C e a
10 temperatura ambiente.

Etapa (d): O composto de fórmula (Ia) pode ser preparado a partir do composto (XI) e do hidróxi composto de fórmula (VI) usando reagentes e condições semelhantes às aquelas descritas no esquema 1, etapa (b).

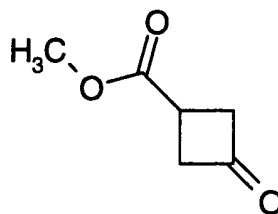
As condições preferidas são: 1,2 eq. de composto (XI), 1,0 eq.
15 de composto (VI), 1,5 eq. de Cs_2CO_3 em DMF a 80°C por 18 horas.

Etapa (e): O composto de fórmula (Ia) pode ser hidrolisado para dar o composto de fórmula (Ib). Esta reação pode realizada em diversas condições, exemplos adequados das mesmas estando descritos em "Protective Groups in Organic Synthesis" (mencionado acima). As condições pre-
20 feridas são: composto (Ia), 2 eq. de NaOH em 1:1 etanol:água a 60°C por 2 horas.

O composto (VIII) está descrito em *J. Org. Chem.*, (1981), 53, 3841-43 e o composto (IX), onde R^a é um grupo metil, está descrito em *J. Org. Chem.*, (1994), 59, 2132-34.

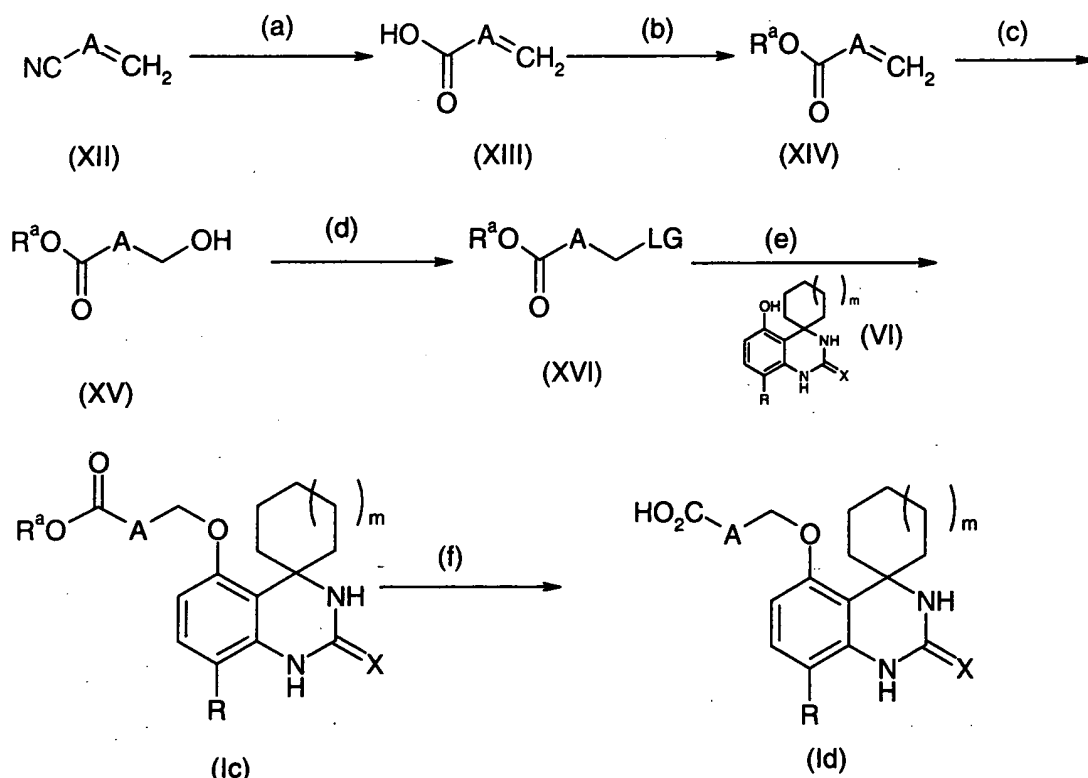


(VIII)



(IX)

25 Compostos de fórmula (Id), que são compostos de fórmula (I) onde B é um grupo metileno, podem ser preparados da maneira mostrada no esquema 4.



Esquema 4

No esquema 4, R^a é um resíduo éster, exemplos adequados do mesmo estando descritos acima para pró-drogas e em "Protective Groups in Organic Synthesis" (mencionado acima) (por exemplo (C₁₋₆) alquil ou benzil), e LG é um grupo deslocável tal como halogênio ou (C₁₋₆ alquil)sulfonilóxi (por exemplo metanossulfonilóxi), (C₁₋₆ haloalquil)sulfonilóxi (por exemplo trifluormetanossulfonilóxi) ou benzeno- ou toluenossulfonilóxi (por exemplo p-toluenossulfonilóxi). De preferência R^a é benzil e LG é p-toluenossulfonilóxi. Os compostos de fórmula (XII) podem ser obtidos comercialmente.

10 Etapa (a): O composto de fórmula (XIII) pode ser preparado por hidrólise do composto de fórmula (XII) em condições ácidas ou básicas, por exemplo hidróxido de sódio aquoso com um co-solvente adequado tal como metanol, etanol ou 1,4-dioxano, ou ácido clorídrico aquoso ou ácido sulfúrico

15 dioxano.

As condições preferidas são: 1 eq. de composto (XII), 4 eq. de NaOH, em 1:1 etanol: água ao refluxo por 2,5 horas.

Etapa (b): O composto de fórmula (XIV) pode ser preparado por

reação composto de fórmula (XIII) com um álcool adequado de fórmula R^a -OH (por exemplo metanol, *ter*-butanol, álcool benzílico) em diversas condições, exemplos adequados das mesmas estando descritos em "Protective Groups in Organic Synthesis" (mencionado acima). As condições preferidas são: 1 eq. de composto (XIII), 1,1 eq. de 1,1'-carbonyldiimidazol em etil acetato por cerca de 1 hora seguido de 1,2 eq. de álcool benzílico à temperatura ambiente por 18 horas.

Etapa (c): O composto de fórmula (XV) pode ser preparado por tratamento do composto de fórmula (XIV) com um agente hidroborante tal como borano-dimetil sulfeto, catecolborano ou 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN) em um solvente adequado tal como THF a uma temperatura entre 0°C e a temperatura ambiente seguido de oxidação *in situ* com um oxidante tal como peróxido de hidrogênio, perborato de sódio ou trimetilamina-N-óxido a uma temperatura entre a temperatura ambiente e 60°C.

As condições preferidas são: 1 eq. de composto (XIV), 0,5 eq. de borano-dimetil sulfeto, em THF à temperatura ambiente por 1 hora seguido de 1,2 eq. de perborato de sódio e aquecimento a 60°C por 1 hora.

Etapa (d): O composto de fórmula (XVI) pode ser preparado a partir do composto de fórmula (XV) usando reagentes e condições semelhantes àqueles descritos no esquema 1, etapa (a).

As condições preferidas são: 1 eq. de composto (XV), 1,3 eq. de cloreto de *p*-toluenossulfonil, 2,6 eq. de piridina em DCM a uma temperatura entre 0°C e a temperatura ambiente.

Etapa (e): O composto de fórmula (Ic) pode ser preparado a partir do composto de fórmula (XVI) e do hidróxi composto de fórmula (VI) usando reagentes e condições semelhantes àqueles descritos no esquema 1, etapa (b).

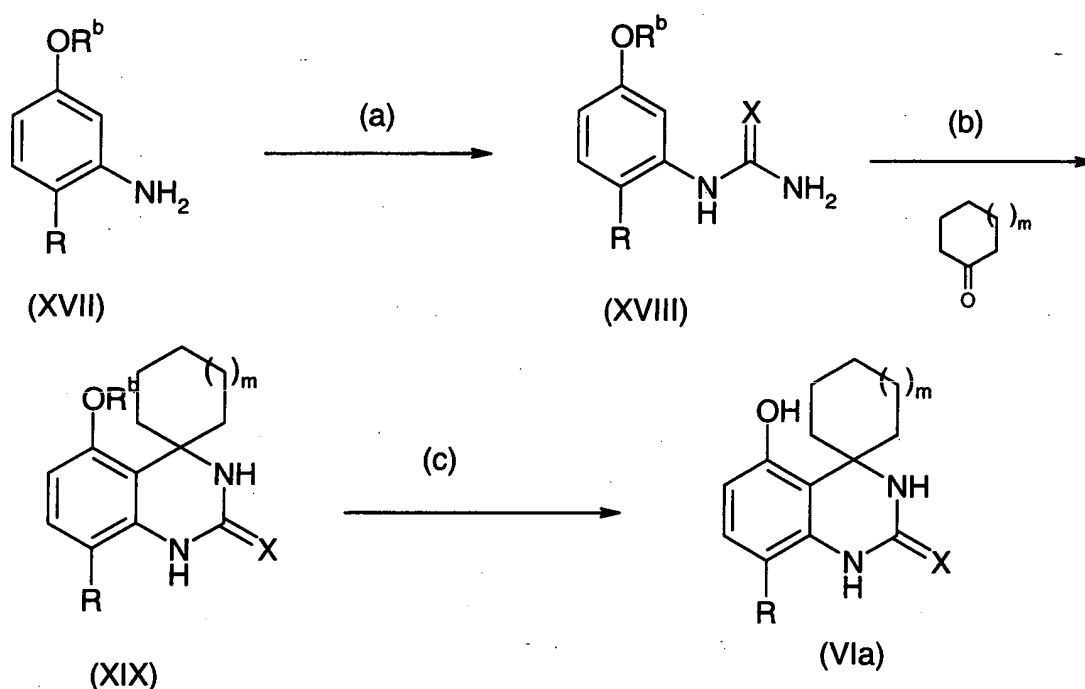
As condições preferidas são: 1,2 eq. de composto (XVI), 1,0 eq. de composto (VI), 1,5 eq. de Cs_2CO_3 em DMF a 80°C por 18 horas.

Etapa (f): O composto de fórmula (Ic) pode ser hidrolisado para dar o composto de fórmula (Id). Esta reação pode ser realizada em diversas condições, exemplos adequados das mesmas estando descritos em "Pro-

protective Groups in Organic Synthesis" (mencionado acima).

As condições preferidas são: composto (Ic), excesso de NaOH em 1:1 etanol:água a 60°C por 2 horas.

Os compostos de fórmula (VI) estão descritos de modo geral no documento WO 02/074754. Compostos de fórmula (VIa) específicos, que são compostos de fórmula (VI) onde X é O ou S, podem ser preparados da maneira descrita em *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2004), 14 (18), 4627-32, ou da maneira representada no esquema 5 abaixo.



Esquema 5

No esquema 5, R^b é (C_{1-6}) alquil ou benzil.

Etapa (a): Compostos de fórmula (XVIII) podem ser preparados pela reação de uma anilina (XVII) com cianato ou tiocianato de sódio ou potássio em um solvente adequado ou mistura de solventes por exemplo diclorometano ou ácido acético:água na presença de um ácido tal como ácido maléico ou acético. Alternativamente os compostos de fórmula (XVIII) podem ser preparados por reação de uma anilina (XVII) com trimetilsilil isocianato ou tiocianato em um solvente tal como diclorometano seguido de hidrólise *in situ* com água.

As condições preferidas quando X é O são: 1 eq. de composto

(XVII) em ácido acético:água (9:1) seguido de 1,2 eq. de cianato de potássio em água em gotas e mantido a 40°C por 1 hora.

5 Etapa (b): Os compostos de fórmula (XIX) podem ser preparados pela reação de uma uréia de fórmula (XVIII) e da cetona apropriada na presença de um agente desidratante tal como ácido polifosfórico ou reagente de Eaton (7,5% de P_2O_5 em ácido metanossulfônico) a uma temperatura entre 50 e 100°C.

10 As condições preferidas são: 1 eq. de composto (XVIII), reagente de Eaton (30g/g) a 60°C, seguido de 2 eq. de cetona e aquecimento a 80°C por 1 hora.

15 Etapa (c): O composto de fórmula (VIa) pode ser preparado por reação de um composto de fórmula (XIX) com um ácido de Lewis tal como tribrometo de boro em um solvente adequado tal como diclorometano à temperatura ambiente ou por reação com um ácido forte à alta temperatura, por exemplo ácido bromídrico a 110°C.

As condições preferidas são: 1 eq. de composto (XIX), 20 eq. de brometo de hidrogênio aquoso a 48%, em ácido acético a 110°C por 4 dias.

20 Os inibidores de PDE7 de fórmula (I) podem ser vantajosamente combinados com um outro composto farmacologicamente ativo, ou com dois ou mais outros compostos farmacologicamente ativos, particularmente no tratamento da dor. Por exemplo, um inibidor de PDE7 de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-droga do mesmo, definidos acima, pode ser administrado simultaneamente, sequencialmente ou separadamente em combinação com um ou mais agentes selecionados de:

- 25 • um analgésico opióide, por exemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanil, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina ou pentazocina;
- 30 • uma droga antiinflamatória não-esteróide (NSAID), por exemplo aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ketorolac, ácido meclo-

- fenâmico, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina ou zomepirac;
- um sedativo barbitúrico, por exemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mephobarbital, meharbital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, theamylal ou tiopental;
 - uma benzodiazepina com ação sedativa, por exemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam ou triazolam;
 - um antagonista de H₁ com ação sedativa, por exemplo difenidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina ou clorciclizina;
 - um sedativo tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona ou dicloralfenazona;
 - um relaxante do músculo esquelético, por exemplo baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol ou orfrenadina;
 - um antagonista do receptor de NMDA, por exemplo dextrometorfano ((+)-3-hidróxi-N-metilmorfinano) ou seu metabólito dextrorfano ((+)-3-hidróxi-N-metilmorfinano), cetamina, memantina, pirrolquinolina quinino, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinecarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, uma formulação combinada de morfina e dextrometorfano), topiramato, neramexano ou perzinfotel incluindo um antagonista de NR2B, por exemplo ifenprodil, traxoprodil ou (–)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorfenil)-4-hidróxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
 - um alfa-adrenérgico, por exemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinil, ou 4-amino-6,7-dimetóxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
 - um antidepressivo tricíclico, por exemplo desipramina, imipramina, amitriptilina ou nortriptilina;
 - um anticonvulsante, por exemplo carbamazepina, lamotrigina, topiramato ou valproato;
 - um antagonista de taquiquinina (NK), particularmente um antagonista de

- NK-3, NK-2 ou NK-1, por exemplo (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluormetil)benzil]-8,9,10,11-tetrahidro-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(trifluormetil)fenil]etóxi-3-(4-fluorfenil)-4-morfonilil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant ou 3-[[2-metóxi-5-(trifluormetóxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- 5 • um antagonista muscarínico, por exemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloreto de trópsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratrópio;
- 10 • um inibidor seletivo de COX-2, por exemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, ou lumiracoxib;
- um analgésico à base alcatrão, em particular paracetamol;
- um neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfe-nazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina,
- 15 olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonenipiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepi-na, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palin-dore, eplivanserin, osanetant, rimonabant, meclinertant, Miraxion® ou sa-rizotan;
- 20 • um agonista (por exemplo resinferatoxina) ou antagonista (por exemplo capsazepina) de receptor de vanilóide;
- um beta-adrenérgico tal como propranolol;
- um anestésico local tal como mexiletina;
- um corticosteróide tal como dexametasona;
- 25 • um agonista ou antagonista do receptor de 5-HT, particularmente um agonista de 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptano, sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano ou rizatriptano;
- um antagonista do receptor de 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetóxi-fenil)-1-[2-(4-fluorfeniletil)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);
- 30 • um analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidinilmetóxi)-2-cloropiridina (ABT-594) ou nicotina;

- Tramadol®;
- um inibidor de PDEV, tal como 5-[2-etóxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 ou tadalafil), 2-[2-etóxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butóxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propóxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etóxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibenzil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibenzenossulfonamida;
- um ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, (2S,4S)-4-(3-clorofenóxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorbenzil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanóico e ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanóico;
- um canabinóide;
- antagonista do receptor de glutamato metabotrópico subtipo 1 (mGluR1);
- um inibidor da reabsorção de serotonina tal como sertralina, sertralina metabólito demetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (fluoxetina desmetil metabólito), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, citalopram metabólito

desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina e trazodona;

- 5 • um inibidor da reabsorção de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, bupropion metabólito hidroxibupropion, nomifensina e viloxazina (Vivalan®), especialmente um inibidor seletivo da reabsorção de noradrenalina tal como reboxetina, em particular (S,S)-reboxetina;
- 10 • um inibidor duplo da reabsorção de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, venlafaxina metabólito O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, clomipramina metabólito desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- 15 • um inibidor induzível de óxido nítrico sintase (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenóico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridinacarbonitrila; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrila,
- 20 (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluormetil)fenil]tio]-5-tiazolebutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil) butil]tio]-6-(trifluormetil)-3 piridinacarbonitrila, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrila, N-[4-[2-(3-clorobenzilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina, ou guanidinoetildisulfeto;
- 25 • um inibidor de acetilcolinesterase tal como donepezil;
- um antagonista de prostaglandina E₂ subtipo 4 (EP4) tal como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino)-carbonil]-4-metilbenzenossulfonamida ou ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorfenóxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzóico;
- 30 • um antagonista de leucotrieno B₄; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidróxi-croman-7-il)-ciclopentanecarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenóxi]-valérico (ONO-

4057) ou DPC-11870,

- um inibidor de 5-lipoxigenase, tal como zileuton, 6-[(3-flúor-5-[4-metóxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenóxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), ou 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);
- 5 • um bloqueador do canal de sódio, tal como lidocaína;
- um antagonista de 5-HT₃, tal como ondansetron;

e os sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos dos mesmos.

A capacidade dos compostos de fórmula (I) para inibir o PDE7 pode ser medida usando o seguinte protocolo de ensaio.

- 10 As enzimas PDE7A e PDE7B catalisam a hidrólise do 3',5'-cíclico adenosina monofosfato (cAMP) para o 5'adenosina monofosfato, 5'AMP. Em uma placa multicompartimentos, a enzima PDE, [³H]-cAMP e os compostos testados são incubados à temperatura ambiente. A incubação é interrompida pela adição de glóbulos de ensaio de proximidade de cintilação
- 15 (SPA) de silicato de ítrio comercialmente disponíveis contendo sulfato de zinco. Os glóbulos de silicato de ítrio ligam-se preferencialmente a nucleotídeos lineares, e dessa forma o produto da reação enzimática, [³H]-5'AMP se liga ao glóbulo para produzir um sinal leve, que é detectado por um contador de cintilação. A quantidade de sinal produzida está diretamente relacionada
- 20 à quantidade de produto formada, e portanto à atividade da enzima. O sinal máximo é obtido quando enzima e substrato são incubados sozinhos. O sinal de referência é medido a partir dos compartimentos não contendo enzima, ou dos compartimentos concentra uma concentração supra-máxima de um inibidor de PDE7A/B conhecido. Cada batelada purificada de enzima
- 25 tem a qualidade controle e seu K_m , V_{max} e atividade específica são determinados a partir de estudos cinéticos antes do uso em estudos de inibição pelo composto. A inibição da enzima, por um composto de teste, é calculada em relação às respostas máxima e de referência. Usando estes dados calcula-se um valor de inibição % em relação aos valores máximo e mínimo
- 30 obtidos.

Preparação de soluções de trabalho

Um estoque de 1000 ml de tampão foi preparado a partir dos

componentes mostrados na Tabela 1 abaixo:

Reagente	Fonte	Concentração final	Concentração da solução de estoque	ml/1000ml
HEPES (tampão)	Sigma	50mM	1	50
MgCl ₂	Sigma	5mM	1	5
Pluronic® (detergente)	Sigma	0,025%	5%	5
Millipore® água purificada 18mΩ	Millipore			940

Tabela 1

O tampão de estoque teve o pH ajustado em 7,4 à temperatura ambiente e então foi filtrado através de um filtro de 0,2 µm. O tampão de
5 estoque é estável a 4°C por 1 mês a contar da data de preparação.

No dia da experiência, albumina sérica bovina (BSA, disponível na Sigma) foi adicionada ao volume necessário de tampão para criar uma solução final a 0,00625 % de BSA. Isto foi obtido pela preparação de uma solução de estoque a 10% de BSA da seguinte maneira:

10 Preparação da solução de estoque a 10% de BSA

1 g de BSA foi dissolvido em 10 ml de água purificada, misturado por inversão para garantir homogeneidade e dividido em alíquotas em volumes de 100 µl em tubos marcados de forma apropriada. A solução a 10% de BSA é estável a -20°C por até 6 meses.

15 Uma alíquota da solução de estoque a 10% de BSA foi retirada do armazenamento e deixada descongelar à temperatura ambiente antes de ser usada para criar a solução de trabalho à base de BSA mostrada na Tabela 2 abaixo:

Preparação de 10 ml de tampão de ensaio de trabalho à base de BSA

Reagente	Volume	Concentração final de BSA
1x estoque de tampão	9,99 ml	
estoque de BSA a 10 %	6,25 ml	0,00625%

20 **Tabela 2**

Preparação do composto tradicional e de controles

O composto do exemplo 75 do documento WO 02/074754, 5'-carboxipropóxi-8'-cloro-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona (doravante "Composto A") foi usado como referência.

- 5 Solução de estoque 4 mM preparada em 100% de DMSO podem ser armazenados a 4°C. O volume de DMSO pode ser calculado da seguinte maneira:

$$\text{Volume de DMSO (ml)} = \frac{\text{peso do composto}}{\text{peso molecular do composto}} \times 250$$

- 10 O controle 30x Max é uma solução de 100% de DMSO. O controle 30x Min é obtido usando o composto A 30 mM em 100% de DMSO para não produzir qualquer atividade enzimática. 5 ml de uma solução 30 mM do Composto A podem ser preparados pela adição de 4,962 ml de 100% de DMSO a 37,5 ml de Composto A 4 mM.

15 Método

No dia do ensaio, o tampão de ensaio final 1x foi preparado da maneira detalhada anteriormente e mantido em gelo até ser necessário.

Estudos cinéticos

- 20 Para cada nova batelada de enzima, o K_m foi determinado, e a quantidade de enzima necessária para obter um sinal de ~1000 cpm em 45 minutos, enquanto permanecendo na porção linear da curva de progresso da reação, foi avaliada. Idealmente <10% do [^3H]-cAMP disponível serão hidrolisados durante o andamento do ensaio.

Solução de enzima

- 25 A otimização deste ensaio foi efetuada usando um lisado celular contendo as enzimas PDE7A e PDE7B de comprimento integral. A concentração da enzima nesta amostra de lisado celular é desconhecida, de modo que a atividade específica do lisado celular é usada como uma medida para garantir que será usada a mesma atividade por compartimento apesar de
30 qualquer variação de concentração/atividade de batelada para batelada.

Preparação da enzima PDE7A/B

A enzima de estoque PDE7 foi preparada e mantida a -20°C em

alíquotas de tamanho apropriado para reduzir o número de ciclos de congelamento/descongelamento. A Tabela 3 abaixo mostra os volumes necessários para fazer 9 ml de uma solução da enzima PDE7A/B. PDE7A é diluído 1/8000 e PDE7B é diluído 1/10000.

Enzima	Diluição	Vol. de estoque de PDE7/ solução diluída (µl)	Vol. de tampão + BSA (l)	Diluição total do estoque de enzima
PDE7A	PDE7B diluição 1:100 do estoque	5	495	1:100
	diluição 1:40 da solução acima	25	975	1:4000
	Esta solução de enzima é ainda diluída quando todos os componentes do ensaio são dispensados na placa de ensaio, i.e., 14 ml de solução de enzima são dispensados em um volume de ensaio total de 30 ml, dando uma diluição de enzima total de 1/8000.			
PDE7B	PDE7B diluição 1:100 do estoque	5	495	1:100
	diluição 1:50 da solução acima	20	980	1:5000
	Esta solução de enzima é ainda diluída quando todos os componentes do ensaio são dispensados na placa de ensaio, i.e., 14 ml de solução de enzima são dispensados em um volume de ensaio total de 30 ml, dando uma diluição de enzima total de 1/10000.			

5 Tabela 3

Depois de a solução de enzima ter sido preparada ela é mantida em gelo antes de ser usada.

Preparação da solução de substrato de Adenosina 3', 5' Cílico Fosfato (cAMP) 50 nM

10 O substrato é composto de uma mistura de cAMP não marcado e cAMP radiomarcado com trítio ($[^3\text{H}]$ -cAMP). As especificações do estoque

de [^3H]-cAMP vão determinar os volumes usados.

A preparação de 9 ml de solução de substrato usando um estoque de [^3H]-cAMP que é 1mCi/ml e 24Ci/mmol (portanto 41,66mM) está descrita abaixo:

5 K_m para as bateladas de enzima até hoje é o seguinte:

PDE7A – 20nM PDE7B – 100nM

O ensaio requer que 15 ml de solução de substrato sejam dispensados em volume de ensaio total de 30 ml, i.e., diluição x2 ocorre na placa de ensaio.

É necessário o [cAMP] de ensaio final de ~25nM, assim foi preparado [^3H]-cAMP ~50nM.

9 ml de solução de substrato foram preparados por misturação de 10,8 ml de [^3H]-cAMP (disponível na Amersham) com 8975 ml de tampão de ensaio.

A concentração exata de cAMP foi determinada colocando-se 3 amostras de 15 ml s em frascos de cintilação. 4 ml de Starscint® (um coquetel de cintilação, disponível na Perkin Elmer) foi então adicionado e os tubos contados em um contador β em um programa dpm.

A concentração de radioligando é determinada pela seguinte equação:

$$20 \quad [\text{Radioligando}] \text{ (M)} = \frac{\text{DPM}}{(2,22 \times 10^{12}) \times (\text{atividade específica}) \times (\text{volume de amostra})}$$

$$\frac{(\text{dpm/Ci})}{(\text{Ci/Mol})} \quad \frac{\text{do radioligando}}{(\text{L})} \quad \frac{\text{contado}}{(\text{L})}$$

A concentração é então dividida por 2 para permitir que a diluição x2 ocorra na placa de ensaio.

Preparação de 6,6 mg/ml de glóbulos de silicato de ítrio PDE SPA

Glóbulos de fosfodiesterase SPA (silicato de ítrio) encontram-se disponíveis na Amersham.

Seguindo as recomendações do fabricante o frasco de glóbulos foi reconstituído usando 28 ml de água destilada ou desionizada (~20 mg/ml). Os glóbulos reconstituídos são estáveis por 1 mês quando armaze-

nados a 2 - 8°C. Para preparar os glóbulos para o ensaio, os glóbulos reconstituídos foram diluídos 1 para 3 em água duplamente destilada estéril (~6,6 mg/ml). Os glóbulos podem sedimentar, por isso foram constantemente agitados enquanto iam sendo dispensados.

- 5 30 ml dos glóbulos a ~6,6 mg/ml são adicionados a 30 ml de ensaio, dando uma concentração final de glóbulos de ~0,2 mg/compartimento.

- Diluições do composto e compartimentos de "referência" foram feitos 30 vezes mais forte que o necessário na placa de ensaio para permitir
10 que seja diluído 1 ml de composto por 29 ml dos outros componentes do ensaio (14 ml de enzima e 15 ml de radioligando). Assim para uma concentração de ensaio final de 10 mM, o composto deve estar a 300 mM na placa de adição de composto. Estoques 4 mM de composto são fornecidos em 100% de DMSO (ou são completados até 4 mM a partir das apresentações
15 de pó). Isto requer que seja feita uma diluição 1/13,33 em DMSO.

Protocolo de ensaio

- 1 1 µl de composto de teste foi transferido para uma placa de ensaio multicompartimentos adequada imediatamente antes adição do reagente de ensaio, 14 µl da solução de enzima foram então adicionados à placa
20 de ensaio, seguidos de 15 µl da solução de substrato (i.e., volume final do ensaio 30 µl, com uma concentração final do composto de rastreamento de 1 µM). A placa foi então vedada usando uma seladora de placa e incubada à temperatura ambiente por 45 minutos no agitador de placas.

- 30 µl de glóbulos de silicato de ítrio PDE4 SPA foram então adicionados, garantindo agitação constante dos glóbulos para dar uma distribuição uniforme na placa de ensaio. A placa foi então vedada usando uma seladora de placa e incubada à temperatura ambiente por 30 minutos no agitador de placas. Os glóbulos foram então deixados sedimentar por 30 minutos, antes da centrifugação das placas por 1 minuto a 200g.

- 30 As placas foram então lidas em um contador radioativo adequado, por exemplo NXT-TopCountTM (disponível na Perkin Elmer) usando o protocolo pertinente (tempo de leitura de 30 segundos por compartimento).

Os dados foram ajustados a uma curva sigmoidal usando um algoritmo de mínimos quadráticos.

O valor IC_{50} foi convertido para um valor K_i usando a equação de Cheng-Prusoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[radioligando]}{K_m}}$$

- 5 A atividade inibitória de PDE7 dos compostos dos exemplos 1-7 foi testado de acordo com o protocolo acima. Os valores K_i obtidos estão mostrados na Tabela 4 abaixo:

Exemplo N°	K_i PDE7A (nM)	K_i PDE7B (nM)
1	1,9	4,6
2	3,1	13,4
3	15,6	108
4	11,6	144
5	276	1420
6	NT	17,6
7	19,8	140

Tabela 4

NT = não testado

10 Resumo dos dados de hepatócitos humanos

A estabilidade metabólica hepática humana dos compostos dos compostos dos exemplos 1-7 do presente pedido foi avaliada no modelo descrito abaixo. O composto do exemplo 75 do documento WO 02/074754, 5'-carboxipropóxi-8'-cloro-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-

- 15 2'(1'H)-ona (doravante "Composto A"), que se acredita representar o estado da técnica mais parecido, foi usado como comparação.

Método

Hepatócitos são usados como um sistema *in vitro* para monitorar o metabolismo hepático uma vez que estas células intatas contêm todas as enzimas hepáticas encontradas *in vivo*, inclusive enzimas de fase I, tais co-

mo citocromo P450 oxidases (CYPs), aldeído oxidases e monoamina oxidases (MAOs), e enzimas de fase II, tais como UDP-glucuroniltransferases e sulfotransferases. Hepatócitos humanos criopreservados são preparados a partir de 5 doadores e suspensos em meio de Williams E. Ácido 4-(2-hidroxi-
 5 etil)-1-piperazinaetanossulfônico (HEPES) é preparado para uma concentração final de 50 mM e o pH é ajustado em 7,4. Os substratos de teste são dissolvidos em DMSO e são adicionados aos hepatócitos para dar uma concentração de substrato de 1 μ M, com uma concentração final de DMSO na incubação abaixo de 0,1%. As experiências são realizadas em
 10 placas de 96 ou 384 compartimentos a 37°C, com uma densidade de hepatócitos de 0,5 milhão de células viáveis/ml. Tempos de amostragem de 10, 20, 30, 60, 90, e 120 minutos são usados e a quantificação analítica é feita por LC-MS/MS. A depuração intrínseca (aparente) é calculada usando a fórmula:

$$15 \quad CL_{int, app} = [-\text{inclinação} / 0,5 \text{ M células/ml}] \cdot 1000 \mu\text{l/ml} = \mu\text{l/min/M células}.$$

A estabilidade metabólica hepática humana dos compostos da presente invenção foi testada de acordo com o protocolo acima. Os valores da depuração intrínseca obtidos estão mostrados na Tabela 5 abaixo:

Composto	CL _{int} de hepatócitos humanos ($\mu\text{l/min/M células}$)
Composto A	25
Exemplo 1	<5
Exemplo 2	<5
Exemplo 3	<5
Exemplo 4	<5
Exemplo	<5
Exemplo 6	<5
Exemplo 7	<5

20 **Tabela 5**

Os dados apresentados na Tabela 5 mostram uma nítida diferenciação, em relação à estabilidade metabólica hepática intrínseca, entre os compostos dos exemplos 1-7 do presente pedido e do estado da técnica

mais parecido, o Composto A. É portanto provável, com base nos dados acima, que a depuração hepática reduzida dos compostos dos exemplos 1-7 do presente pedido resulte nos compostos apresentam meia-vida melhorada em seres humanos, em comparação com o Composto A.

5 Resumo farmacocinético IV em rato

As propriedades farmacocinéticas dos compostos dos exemplos 1 e 2 foram testados no modelo de rato descrito abaixo. O composto do exemplo 75 do documento WO 02/074754, 5'-carboxipropóxi-8'-cloro-espiro[ciclohexano-1-4'-(3',4'-dihidro)quinazolin]-2'(1'H)-ona (doravante "Composto A"), que se acredita representar o estado da técnica mais parecido, foi usado como comparação.

Método

Os compostos de teste foram administrados a ratos machos (cada rato recebendo um composto), via a veia terminal, a uma dose de 1mg/kg (0,08mg/kg para o composto do exemplo 1). Amostras de sangue foram coletadas dos ratos por uma cânula cirurgicamente implantada na veia jugular em tempos predeterminados após a administração, e centrifugadas para produzir plasma. As amostras de plasma foram analisadas via um ensaio por LC-MS/MS específico para a quantificação de droga no plasma. As curvas concentração de plasma-tempo resultantes foram examinadas usando uma análise farmacocinética não-compartimental para entender a disposição de cada composto. O resultado obtido foi subsequentemente usado para estimar o provável perfil farmacocinético humano, como descrito abaixo.

Os perfis farmacocinéticos médios, de dose normalizada, dos compostos dos exemplos 1 e 2, assim como do Composto A, subsequente à administração intravenosa de 1 mg/kg estão mostrados na Tabela 6 e na figura 1.

	Exemplo 1	Exemplo 2	Composto A
Cl (ml/min/kg)	1,9	0,7	7
fup	0,07	0,1	0,045
Cl _u (ml/min/kg)	27	70	156

	Exemplo 1	Exemplo 2	Composto A
$V_d(\text{ml/min/kg})$	0,6	0,7	0,4
$T_{1/2}(\text{horas})$	4	11	< 1

Tabela 6

Na Tabela 6, são usadas as seguintes abreviações:

Cl é a depuração em rato;

$T_{1/2}$ é a meia-vida;

5 V_d é o volume de distribuição em rato;

fup é a fração não ligada em plasma de rato; e

Cl_u é a depuração plasmática de rato não ligada, onde $Cl_u = Cl / fup$.

Estimativa da farmacocinética humana

10 Com base nos dados farmacocinéticos acima no rato, a provável farmacocinética humana dos compostos dos exemplos 1 e 2, e do Composto A, pode ser estimada da seguinte maneira.

- Ampliar a depuração plasmática de rato não ligada ($Cl_{u\text{ rat}}$) observada subsequente à administração intravenosa para estimar uma depuração plasmática humana não ligada ($Cl_{u\text{ man}}$) usando a seguinte relação:

15
$$Cl_{u\text{ man}} = Cl_{u\text{ rat}} * (BW_{\text{man}} / BW_{\text{rat}})^{0,75}$$

onde BW_{man} & BW_{rat} os pesos corporais médios do homem (70 kg) e do rato (0,25 kg) respectivamente, e as unidades de depuração estão em ml/min.

- 20 • Converter o $Cl_{u\text{ man}}$ para estimar a depuração sanguínea total no homem (Cl_{man}):

$$Cl_{\text{man}} = [(Cl_{u\text{ man}}) * f_{up}] / B:P$$

onde f_{up} é a fração livre de droga não ligada no plasma e B:P é a proporção de sangue para plasma em sangue humano.

- 25 • Uma estimativa da meia-vida humana é apresentada para cada composto, derivada da relação:

$$T_{1/2} = [\ln(2) * V_d] / Cl$$

onde $T_{1/2}$ é a meia-vida humana estimada em horas, V_d é o volume de distribuição no homem (suposto igual a 0,2 l/kg, devido à físico-química desta

série) e Cl é a depuração humana.

Um resumo da farmacocinética humana estimada está dado na Tabela 7 abaixo.

	Exemplo 1	Exemplo 2	Composto A
$Cl_{u\text{ rat}}$ (ml/min/kg)	27	70	156
fup	0,07	0,01	0,03
$Cl_{u\text{ man}}$ (ml/min/kg)	0,8	0,2	1,9
B:P	0,6	0,7	0,6
$T_{1/2}$ estimada (horas)	3	10	1

Tabela 7

5 Os dados apresentados nas Tabelas 6 e 7 acima mostram uma nítida diferenciação, em relação à farmacocinética observada no rato e a farmacocinética humana prevista, entre o composto do exemplo 2 do presente pedido quando comparado com o estado da técnica mais parecido, o Composto A. Isto se manifesta na meia-vida humana projetada que é estimada em 10 horas para o composto do exemplo 2, comparado com o Composto A que possivelmente oferece uma meia-vida no homem de aproximadamente 1 hora.

15 É portanto provável, com base nos dados acima, que a farmacocinética do composto do exemplo 2 do presente pedido seja condizente com uma dosagem de uma ou duas vezes ao dia na clínica. A farmacocinética do composto do exemplo 1 do presente pedido pode ser condizente com uma dosagem de duas ou três vezes ao dia. Isto representa um aperfeiçoamento significativo em relação ao Composto A mais parecido da técnica anterior, que devido a sua meia-vida curta é improvável que seja adequado para administração de maneira semelhante.

A atividade de um composto de fórmula (I) de acordo com a presente invenção no tratamento de dor neuropática pode ser medida de acordo com o seguinte protocolo de teste.

25 Animais: Ratos machos Sprague Dawley (peso médio 500 g) são alojados em grupos de 12. Todos os animais são mantidos em um ciclo de luz/escuridão de 12 horas (luzes acesas às 7 h 00 min) com comida e

água ad libitum. Todas as experiências são realizadas por um observador cego quanto aos tratamentos e de acordo com a 'Home Office Animals (Scientific Procedures) Act 1986'.

Modelo de rato de lesão de constrição crônica (CCI) de dor neuropática

- 5 A CCI do nervo ciático é efetuada da maneira anteriormente descrita (G.J. Bennett & Y.K. Xie, *Pain* (1988) 33, 87-107). Os animais foram anestesiados com uma mistura de 2% de isoflurano/O₂. A coxa traseira direta é raspada e esfregada com iodo a 1%. Os animais são então transferidos para uma manta ("blanket") homeotérmica pela duração do procedimento e a anestesia é mantida durante a cirurgia por meio de um cone nasal. A pele é cortada ao longo da linha do osso da coxa. O nervo ciático comum é exposto no meio da coxa por dissecação cega através do fêmur do bíceps. Cerca de 7 mm de nervo são liberados próximo da trifurcação ciática, inserindo-se um fórceps sob o nervo e o nervo é delicadamente levantado e retirado da coxa. Uma sutura é feita sob o nervo usando fórceps e amarrada em um nó simples até ser sentida uma leve resistência e então outro nó é feito. O procedimento é repetido até que tenham sido feitas 4 ligaduras (seda 4-0) frouxas em torno do nervo com aproximadamente 1 mm de distância. A incisão é fechada em camadas e o corte é tratado com antibiótico tópico.

Neuropatia diabética induzida com estreptozocina (STZ) no rato

- Diabetes é induzido por uma única injeção intraperitoneal de estreptozotocina (50 mg/kg) recém-dissolvida em solução salina estéril a 0,9%. A injeção de estreptozotocina induz uma alodinia mecânica reprodutível em 3 semanas, durando pelo menos 7 semanas (S.R. Chen & H.L. Pan. *J. Neurophysiol.* (2002), 87, 2726-2733).

Avaliação da alodinia estática e dinâmica

Alodinia estática

- Os animais são aclimatizados em gaiolas de teste com fundo de arame antes da avaliação da alodinia. A alodinia estática é avaliada pela aplicação de pelos de von Frey (Stoelting, Wood Dale, Illinois, EUA) em ordem crescente de força (0,6, 1, 1,4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 e 26 gramas) à super-

- fície plantar das patas traseiras. Cada pelo de von Frey é aplicado à pata por um máximo de 6 segundos, ou até que ocorra uma resposta de retraimento. Uma vez estabelecida uma resposta de retraimento a um pelo de von Frey, a pata é novamente testada, começando com o filamento abaixo
- 5 daquele que produziu o retraimento, e subsequente com os filamentos restantes em sequência de força decrescente até não ocorrer qualquer tipo de retraimento. A força mais alta de 26 g levanta a pata e também cria uma resposta, representando assim o ponto de corte. Cada animal tem ambas as patas traseiras testadas desta maneira. A quantidade de força mais baixa
- 10 necessária para criar uma resposta é anotada como limiar de retraimento da pata (PWT) em gramas. A alodinia estática é considerada presente se os animais responderem a um estímulo de 4 g, ou menos, que é inócuo em ratos naïve (M.J. Field et al. *Pain* (1999), 83, 303-11).

Alodinia dinâmica

- 15 A alodinia dinâmica é avaliada passando-se levemente um chumaço de algodão na superfície plantar da pata traseira. Para evitar o registro de atividade motora geral, deve-se tomar cuidado para efetuar este procedimento em ratos totalmente aclimatizados que não estejam ativos. Pelo menos duas medidas são feitas em cada tempo, cuja média representa a
- 20 latência de retraimento da pata (PWL). Se não houvesse qualquer reação em 15 segundos o procedimento era interrompido e este tempo de retraimento era atribuído aos animais. Uma resposta de retraimento por dor frequentemente é acompanhada de recuo repetido ou lambida da pata. A alodinia dinâmica é considerada presente se os animais respondem ao estímulo
- 25 com algodão em 8 segundos depois do toque inicial (Field et al., 1999, acima).

Exemplos

- Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H foram em todos os casos consistentes com as estruturas propostas. Os
- 30 desvios químicos (δ) característicos estão dados em partes por milhão (ppm) no sentido descendente a partir de tetrametilsilano usando as abreviações convencionais para designação dos picos principais: por exemplo s, singlete;

d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipeto; br, amplo. Os espectros de massa (m/z) foram registrados usando ionização por electrospray (ES ou ESI) ou ionização química à pressão atmosférica (APCI). As abreviações a seguir foram usados para solventes comuns: $CDCl_3$, deuteroclorofórmio; D_6 -DMSO, hexadeuterodimetil sulfóxido.

Experimental de difração de raios X de cristal simples

A estrutura de cristal do solvato com ácido acético do composto do exemplo 2 foi determinada por difração de raios X de cristal simples à temperatura ambiente usando um difratômetro de raios X de cristal simples Bruker SMART APEX e radiação com $Mo\ K\alpha$. As intensidades foram integradas usando os softwares SMART v5.622 (controle) e SAINT v6.02 (integração) (Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, EUA, 1994) de várias séries de exposições onde cada exposição cobria $0,3^\circ$ em ω , com um tempo de exposição de 60 s e o conjunto de dados totais era mais de um hemisfério. Os dados foram corrigidos para absorção usando o método de múltiplas representações ("multiscans") (SADABS, Program for scaling and correction of area detector data, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997, baseado no método de R. H. Blessing, *Acta Cryst.* 1995, **A51**, 33-38).

A estrutura de cristal foi resolvida com sucesso por métodos diretos usando o SHELXS-97, (Program for crystal structure solution. G. M. Sheldrick, University of Göttingen, Alemanha, 1997, distribuição 97-2) em Space Group $C2/c$ e refinada pelo método dos mínimos quadráticos usando o SHELXL-97 (Program for crystal structure refinement. G. M. Sheldrick, University of Göttingen, Alemanha, 1997, distribuição 97-2). O procedimento de refinamento da estrutura de cristal revelou a presença de uma molécula do composto do exemplo 2 e de uma molécula de ácido acético na unidade assimétrica. Portanto esta estrutura pode ser chamada de solvato com ácido acético 1:1 do composto do exemplo 2.

Cálculo do padrão de difração de raios X de pó da estrutura de cristal do exemplo 2, etapa (b) (solvato com ácido acético)

Os ângulos 2θ e as intensidades relativas (vide Tabela 8 abaixo) foram calculados a partir da estrutura de cristal simples do solvato com áci-

do acético do composto do exemplo 2 usando o módulo "Reflex Powder Diffraction" da Accelrys MS Modelling™ [versão 3.0]. Os parâmetros de simulação pertinentes foram:

Comprimento de onda = 1,5406 Å (Cu K α)

5 Fator de polarização = 0,5

Perfil pseudo-Voigt (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002)

O padrão calculado representa aquele de uma fase pura do solvato com ácido acético do composto do exemplo 2 visto que ele é derivado de uma estrutura de cristal simples. Uma comparação dos padrões medido e calculado está mostrada na figura 2 e demonstra que a textura ("bulk") é representada pela estrutura de cristal simples. Ligeiras discrepâncias entre as intensidades máximas podem ser atribuídas a efeitos de orientação preferida é o padrão medido.

Difração de raios X de pó

15 O padrão de difração de raios X de pó para a forma cristalina não solvatada do composto do exemplo 2 (forma A) foi determinado usando um difratômetro de raios X de pó Bruker-AXS Ltd. D4 equipado com um trocador de amostra automático, um goniômetro teta-teta, uma abertura de divergência de feixes automática, e um detector PSD Vantec-1. A amostra foi preparada para análise sendo inicialmente dopada com silício, para medir as posições de pico exatas, e foi subsequenteiramente instalada em uma armação de espécime de pastilha de silício de plano de fundo baixo ("low background silicon wafer specimen mount"). O espécime era girado enquanto era irradiado com raios X de cobre K-alfa₁ (comprimento de onda = 1,5406

20 Ångstroms) com o tubo de raios X operando a 40kV/30mA. As análises foram realizadas com o goniômetro operando em modo contínuo ajustado para uma contagem de 0,2 segundo por etapa de 0,018° por uma faixa de dois teta de 2° a 55°. Os padrões de PXRD para as amostras de solvato secadas a vácuo também foram coletados usando os mesmos parâmetros neste difratômetro, mas estas amostras não foram dopadas com silício.

30

Todos os outros padrões de difração de raios X de pó foram registrados para amostras instaladas em uma pastilha de silício planta, usan-

do o difratômetro de raios X de pó Bruker AXS Ltd. D8 Advance equipado com ótica do espelho de Gobel, um estrado de amostra simples e um detector sensível à posição (PSD). Cada espécime foi irradiado com raios X de cobre K-alfa₁ (comprimento de onda = 1,5406 Å) com o tubo de raios X operando a 40kV/40mA. As análises foram realizadas com o goniômetro operando em modo de varredura contínua ajustado para uma contagem de 0,2 segundo por etapa de 0,014° por uma faixa de 3° ao 35° 2θ.

Calorimetria de varredura diferencial (DSC)

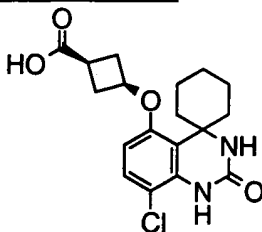
As medidas de DSC foram feitas usando um calorímetro de varredura diferencial Elmer Diamond. A amostra foi aquecida a 20°C/minuto, da temperatura ambiente até 300°C, em um recipiente de alumínio com abertura de 50 µl. O gás de fluxo foi nitrogênio a 40 ml/min.

Análise Termogravimétrica (TGA)

As medidas de TGA dos solvatos foram feitas usando um Analisador Termogravimétrico TGA2950 Hi-Res da TA Instruments usando nitrogênio como gás de purga a uma taxa de 75 cm³/min a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de dessolvatação (150°C – 180°C) a uma taxa de aquecimento de 20°C/min. A amostra foi então resfriada para a temperatura ambiente para subsequente análise por PXRD.

20 Exemplo 1

Ácido *Cis*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico



A uma solução do álcool da preparação 8 (50mg, 0,14mmol) em 99,25: 0,75 de acetonitrila: água (2ml) foi adicionada uma solução de ácido periódico (82mg, 0,359mmol) e óxido de cromo (VI) (1,6mg, 0,016mmol) em 99,25: 0,75 acetonitrila: água (2ml), mantendo a temperatura da reação abaixo de 5°C. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi filtrada e o resíduo foi lavado com 99,25: 0,75

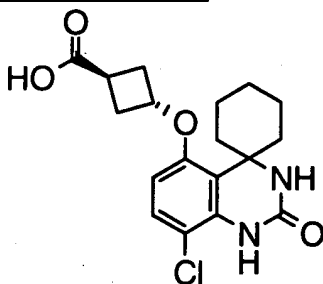
acetonitrila: água, ácido clorídrico 2 N: metanol (5:1), água e metanol. O resíduo foi secado a vácuo para dar o composto título como um sólido branco (28mg, 0,077mmol, 55%).

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ 1,17 (m, 1H), 1,40-1,65 (m, 5H), 1,79 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,72 (m, 3H), 4,64 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 12,26 (bs, 1H).

LRMS m/z (APCI): 365[M+H]⁺, 406[M+CH₃CN+H]⁺

Exemplo 2

10. Ácido *Trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico



Método A

A uma solução do álcool da preparação 11 (2,05g, 5,84 mmols) em acetonitrila contendo 0,75% de água (50ml) foi adicionada uma solução de óxido de cromo (VI) (12mg, 0,11mmol) e ácido periódico (3,33g, 14,6 mmols) e a mistura reacional foi agitada a 40°C por 96 horas. Água (100ml) foi adicionada e a suspensão foi agitada por 2 horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração, lavado com água e secado a vácuo para dar o composto título (1,90g, 5,2 mmols, 89%).

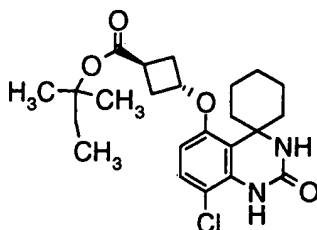
¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ 1,2 (m, 1H), 1,2 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (s, 1H), 4,0 (bs, 1H), 4,8 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,9 (s, 1H).

LRMS m/z (APCI) 365 [MH]⁺

Método B

Etapas (a)

25. Éster ter-butilíco do ácido *Trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico



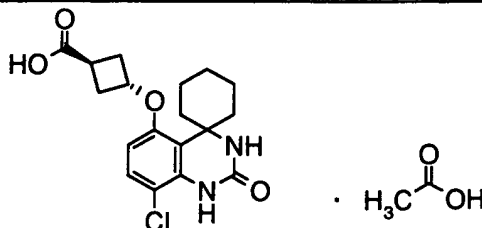
O composto da preparação 27, etapa (b) (34,1g, 130 mmols) foi suspenso em DMF (300ml) e a suspensão foi aquecida até 35°C. Carbonato de cério (63g, 190 mmols) foi adicionado de uma só vez. O composto da preparação 22 foi dissolvido em DMF (90 ml) e adicionado à reação. A reação foi aquecida até 90°C por 1 hora e mantida por 8 horas. A reação foi resfriada para 73°C e água (16 ml) foi adicionada enquanto a temperatura era mantida acima de 65°C. A suspensão resultante foi resfriada para 35°C, depois do que etil acetato (260 ml) foi adicionado de uma só vez. Depois de esfriar para a temperatura ambiente, a suspensão foi filtrada e o produto foi lavado com etil acetato (2 x 100 ml). O sólido branco resultante foi secado a vácuo a 60°C por 16 horas para dar o composto título como um sólido branco (44,4g, 105 mmols, 82%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ 1,3 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,6 (m, 1H), 1,7 (bm, 1H), 1,8 (bm, 2H), 1,8 (bm, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,7 (m, 2H) 3,1 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 6,2 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (d, 1H).

LC-MS (ESI): 22,6 minutos 11,8 (%) { isômero *cis* } m/z 422 [MH⁺]; 23,1 minutos 88,2 (%) { isômero *trans* } m/z 422 [MH⁺].

Etapa (b)

20 Solvato com ácido acético de *Trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico



O produto da etapa (a) (207g, 0,492 mol) foi suspenso em ácido acético (3100ml) e aquecido até 60°C. Ácido bromídrico a 48% (4,93 mol) foi adicionado em gotas mantendo a temperatura a 60°C. A solução foi agi-

tada a 60°C por 30 minutos. Água (700 ml) foi adicionada em gotas mantendo a temperatura acima de 55°C. A suspensão foi resfriada para 20°C e agitada por mais 30 minutos, depois do que ela foi filtrada, lavada com ácido acético:água (2000 ml) e água (1000 ml) antes de ser secada em um forno a vácuo por uma noite a 60°C para dar um sólido branco do composto título como um solvato com ácido acético (153,6g, 73,5%).

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ 1,2 (m, 1H), 1,2 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,9 (s, 3H, CH₃COOH), 2,3 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (s, 1H), 4,0 (bs, 1H), 4,8 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 9,9 (s, 1H, CH₃COOH).

LC-MS (ESI): 18,0 minutos 1,65 (%) { isômero *cis* } m/z 365 [MH⁺];

18,3 minutos 98,4 (%) { isômero *trans* } m/z 365 [MH⁺].

Verificou-se que o solvato com ácido acético cristalizava com uma estequiometria 1:1, como mostrado a partir de sua estrutura cristalina determinada pelo método de difração de raios X de cristal simples. A figura 2 mostra o padrão de difração de raios X de pó (PXRD) medido (A) para uma batelada do solvato com ácido acético acima junto o padrão de PXRD simulado (B) calculado a partir de uma estrutura de cristal simples. É possível observar que as posições de pico para os dois padrões são coincidentes. Qualquer diferença na intensidade relativa e na largura dos picos de difração pode ser atribuída à orientação preferida e a efeitos do tamanho de partícula, respectivamente. Os picos de difração de raios X 2θ característicos e suas intensidades relativas para o solvato com ácido acético acima estão listados na Tabela 8 abaixo.

2θ / °	Intensidade %	2θ / °	Intensidade %
8,3	58,5	20,5	36,8
10,8	18,3	21,8	18,4
16,6	52,5	22,9	12,5
17,1	22,7	23,1	12,4
17,7	14,6	23,7	100
19,2	14	24,7	21,2
19,5	24,1	26,3	10,4

Verificou-se que o solvato com ácido acético dessolvatava termicamente em torno de 115°C, como mostrado por análise termogravimétrica (TGA) onde é observada uma pronunciada perda de peso de ~15% a esta temperatura, que é igual a um equivalente molar de ácido acético. O gráfico de TGA está mostrado na figura 3. Com a dessolvatação, o solvato acima recristaliza para a forma dessolvatada A (descrita na etapa (c) abaixo), conforme demonstrado pelos gráficos de PXRD mostrados na figura 4.

Etapa (c)

Ácido *Trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico

O solvato com ácido acético da etapa (b), (157g, 369 mmols) foi suspenso em água (5200 ml) à temperatura ambiente por uma noite. A suspensão foi então filtrada e lavada com água (4 x 500 ml) antes de ser secada em um forno a vácuo por uma noite a 60°C para dar o composto título não solvatado como um sólido branco (130g, 357 mmols, 96%).

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ 1,2 (m, 1H), 1,2 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (s, 1H), 4,0 (bs, 1H), 4,8 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,9 (s, 1H).

LRMS m/z (APCI) 365 [MH]⁺

Verificou-se também que este composto cristalizava em uma forma não solvatada (forma A) com um padrão de difração de raios X de pó (PXRD) característico mostrado na figura 5. Os picos de difração de raios X 2θ característicos e suas intensidades relativas estão listados na Tabela 9 abaixo. Esta forma cristalina tem um ponto de fusão de 250°C determinado por calorimetria de varredura diferencial (DSC) ilustrado na figura 6.

2θ / °	Intensidade %	2θ / °	Intensidade %
6,3	24,6	24,8	17,9
9,7	14,6	25,3	11,3
13,6	20,0	25,5	13,7
14,7	13,4	26,3	48,8
16,2	20,0	28,2	11,2
17,8	47,5	28,5	22,0

2θ / °	Intensidade %	2θ / °	Intensidade %
18,5	15,9	29,8	14,7
18,7	18,3	31,3	12,1
18,9	13,7	31,8	13,5
19,4	12,9	36,4	12,8
21,5	100,0	37,9	18,2
22,1	31,5	38,8	15,2
22,4	57,5	48,7	10,4
22,7	13,0		

Tabela 9

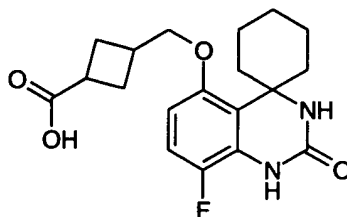
Verificou-se também que o composto do exemplo 2 cristalizava como solvatos com dimetilacetamida (DMAC), piridina, tetrahydrofurano (THF) e dimetil sulfóxido (DMSO). Cada um destes solvatos tem um padrão de PXRD característico, como mostrado na figura 7.

As medidas de TGA desses solvatos revelaram que os solvatos com piridina e THF têm uma estequiometria de 1:1 (figuras 8 & 9), ao passo que o solvato com DMAC mostrou ter uma estequiometria de 2:1 de solvente para composto (figura 10). A natureza frágil do solvato com DMSO significava que sua estequiometria não podia ser determinada.

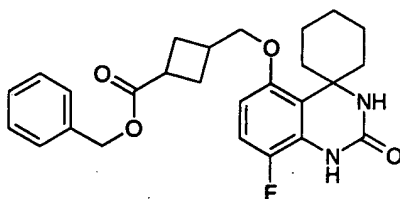
Com a dessolvatação cada um dos solvatos com piridina, THF, DMAC e DMSO recristaliza para a forma A anidra, conforme demonstrado pela análise de PXRD mostrada nas figuras 11, 12, 13 e 14 respectivamente.

15 Exemplo 3

Ácido 3-[(8'-flúor-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)oximetil]ciclobutanocarboxílico



(a) éster benzílico do ácido 3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)oximetil]ciclobutanocarboxílico



8'-flúor-5'-hidróxi-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona (140mg, 0,56mmol) (preparada da maneira descrita no documento WO 2004/026818, intermediário **c**) e carbonato de céσιο (301mg, 0,925mmol) foram combinados em DMF (2ml), uma solução do composto da preparação 5 15 (220mg, 0,588mmol) em DMF (2ml) foi adicionada e mistura foi agitada a 80°C por 18 horas. Água (35 ml) foi então adicionada e o produto foi extraído com etil acetato (2x25ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura saturada e secados em sulfato de magnésio. Evaporação do solvente deu o composto título, uma goma castanha, como uma mistura 10 ~5:4 de isômeros *cis* e *trans* (204mg, 80%).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ 1,29 (m, 1H), 1,66 (m, 7H), 2,21 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,8 & 2,90 (2x m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,96 & 4,00 (2x d, 2H), 5,13 (2x s, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,33 (m, 5H).

LRMS m/z (ES) 453 [MH]⁺

15 (b) ácido 3-[(8'-flúor-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)oximetil]ciclobutanocarboxílico

O produto da etapa (a) (200mg, 0,442mmol) foi dissolvido em metanol (2ml), NaOH 2 M (2ml, 4,0 mmols) foi adicionado e a emulsão castanha foi agitada a 60°C por 1,5 hora, antes de esfriar. HCl 2 N (2ml, 4,0 mmols) foi adicionado e a suspensão resultante foi agitada por 1,5 hora. O sólido creme foi recolhido por filtração, sendo bem lavado com água para dar o composto título 20 (136mg, 85%) depois de secar a vácuo.

HPLC quiral em Chiralpak AD-H, 15% de isopropanol: 85% de hexano + 0,1% de ácido trifluoracético mostra uma proporção de 43:57 de isômeros 25 (tempos de retenção 13,69 e 15,27 minutos).

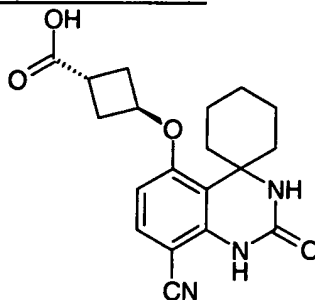
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ 1,16 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,57(m, 3H), 1,76 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,68 (2x m, 1H), 3,03 (2x m, 1H), 3,88 & 3,97 (2x d, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,98 (m, 1H),

8,79 (s, 1H), 12,06 (br, 1H).

LRMS m/z (ES) 363 [MH]⁺

Exemplo 4

- 5 Ácido *trans*-3-[(8'-ciano-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico



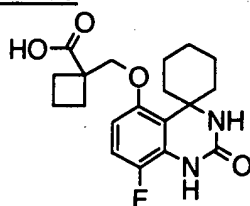
Pelo método do Exemplo 1, partindo do composto da preparação 16 (101mg, 0,296mmol) e usando óxido de cromo (VI) (0,5mg, 0,005mmol) e ácido periódico (167mg, 0,733mmol) foi obtido o composto título (76mg, 72%).

- 10 ¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO) δ: 1,1-1,85 (m, 8H), 2,3-2,7 (m, 6H), 3,10 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).

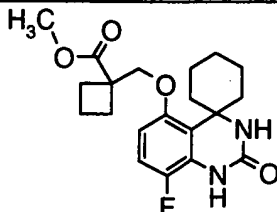
LC-MS: tempo de retenção = 2,49minutos (100%), LRMS (ESI) m/z 356 [MH]⁺

Exemplo 5

- 15 Ácido 1-[(8'-flúor-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)oximetil]ciclobutanocarboxílico



- (a) éster metílico do ácido 1-[(8'-flúor-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)oximetil]ciclobutanocarboxílico



A uma solução de 8'-flúor-5'-hidróxi-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-

quinazolin]-2'(3'H)-ona (120mg, 0,48mmol) (descrita no documento WO 2004/026818) em DMF (1ml) à temperatura ambiente foi adicionado carbonato de cézio (234mg, 0,72mmol) e a mistura foi agitada por 10 minutos antes da adição de uma solução do composto da preparação 18 (172mg, 0,58mmol) em DMF (1ml). A mistura reacional foi aquecida até 80°C por 18 horas e então resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com etil acetato (20 ml) e água (20 ml), a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com etil acetato (20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 20 ml) e salmoura (2 x 20 ml), secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas a vácuo. O óleo castanho pálido foi triturado a partir de éter dietílico (10 ml) para dar o composto título como um sólido castanho pálido (140 mg de um solvente contendo 0,3 mol de DMF, 0,35mmol, 73%).

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ 1,16 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,49 (m, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,03 (m, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,01 (t, 1H), 8,85 (s, 1H).

(b) ácido 1-[(8'-flúor-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-5'-il)oximetil]ciclobutanocarboxílico

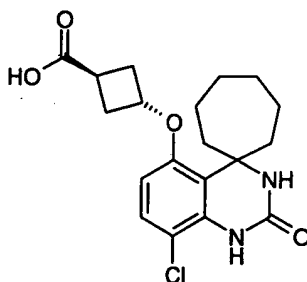
A uma solução parcial do produto da etapa (a) (140mg, 0,35mmol) em metanol/água (1:1, 2ml) foi adicionado hidróxido de sódio (28mg, 0,70mmol) e a reação foi agitada a 50°C por 24 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e agitada por mais 6 dias antes de tratamento com uma solução aquosa 2 N de ácido clorídrico (2 ml). O sólido creme resultante foi recolhido por filtração, lavado com água e secado a vácuo para dar o composto título (83mg, 0,23mmol, 65%).

¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 1,25 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,49 (m, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 2,38 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

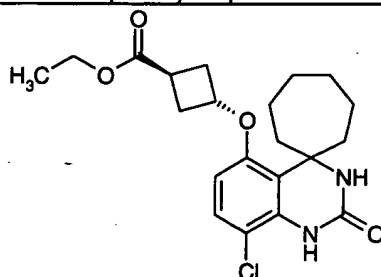
LRMS m/z (ESI) 377 [M+H]⁺

30 Exemplo 6

Ácido Trans-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[cicloheptil-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico



(a) éster etílico do ácido *Trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[cicloheptil-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico



A uma suspensão do composto da preparação 20 (100mg, 0,36mmol), carbonato de potássio (57mg, 0,41mmol) e 18-crown-6 (110mg, 0,41mmol) em dimetilformamida (3ml) a 80°C, foi adicionada uma solução de éster etílico do ácido 3-(tolueno-4-sulfonilóxi)-*cis*-ciclobutanocarboxílico (preparado por um método análogo ao composto da preparação 22) (123mg, 0,41mmol) em dimetilformamida (1ml) e a mistura reacional foi agitada a 80°C por 18 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e extraída duas vezes de água (30 ml) em etil acetato (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 20 ml), secadas em sulfato de magnésio, filtradas, e evaporadas a vácuo. O resíduo oleoso foi novamente evaporado de metanol e triturado com éter dietílico para dar o composto título como um sólido creme (75mg, 0,18mmol, 51%).

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ 1,19 (t, 3H), 1,43-1,77 (m, 10H), 2,24 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 4,09 (q, 2H), 4,82 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

LRMS m/z (ESI) 407 [MH]⁺

(b) ácido *Trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[cicloheptil-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico

A uma suspensão do composto da etapa (a) (70mg, 0,17mmol) em metanol (1ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (14mg,

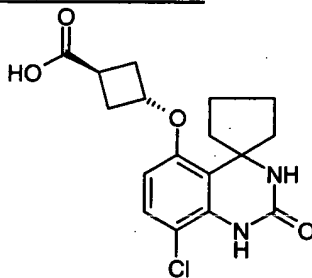
- 0,35mmol) em água (1ml) e a suspensão resultante foi agitada a 40°C por 2 horas. O metanol foi removido a vácuo e o pH da solução resultante foi ajustado em ~1 pela adição em gotas de HCl aquoso 2 N (5ml). O sólido resultante foi filtrado e lavado com isopropanol (1,5ml) para dar o composto título como um sólido branco (25mg, 0,066mmol, 40%).

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ 1,43-1,77 (m, 10H), 2,23 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 4,81 (q, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

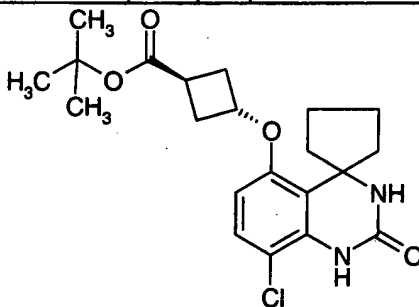
LRMS m/z (ESI) 755 [2M-H]⁺

10 Exemplo 7 -

Ácido *Trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentil-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico



(a) éster ter-butílico do ácido *Trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentil-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico



- 15 (a) A uma solução parcial do composto da preparação 24 (300mg, 1,14mmol) em DMF (3ml) foi adicionado carbonato de cézio (559mg, 1,72mmol) e a mistura reacional foi aquecida até 40°C por 10 minutos antes da adição de uma solução do produto bruto da preparação 22 (523mg, 1,60mmol) em DMF (3ml) de um só vez. A mistura reacional foi aquecida até
- 20 80°C por mais 9 horas e deixada esfriar para a temperatura ambiente. Água (3 ml) foi então adicionada à mistura reacional seguida de etil acetato (5 ml) e foi tentada a coleta do precipitado resultante porém sem sucesso. Dissolu-

ção completa seguiu-se rapidamente e a mistura reacional foi concentrada até 2 ml a vácuo, água (5 ml) foi adicionada para induzir a cristalização e o produto resultante foi removido por filtração e secado a vácuo para dar o composto título (310mg, 0,76mmol, 67%). LC-MS indicou 10% remanescen-

5 tes do fenol inicial. Este material foi usado na etapa (b) sem purificação posterior.

LRMS m/z (ESI) 407 [M+H]⁺

(b) ácido *Trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentil-1,4'-quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico

10 A uma solução do produto da etapa (a) (310mg, 0,76mmol) em ácido acético (3ml) a 60°C foi adicionado ácido bromídrico aquoso a 48% (0,5ml) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi resfriada bruscamente pela adição em gotas de água (0,1 ml) até ser observada uma leve turvação. A reação foi deixada esfriar para a tempe-

15 ratura ambiente antes de filtrar o precipitado resultante para dar um sólido castanho pálido (130 mg). Purificação foi realizada por recristalização em ácido acético (1,5 ml) / água (0,1 ml) para dar o composto título como um sólido esbranquiçado (35mg, 0,09mmol, 9%).

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): d 1,70 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 2,27 (m, 2H),

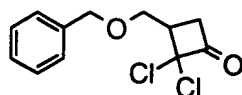
20 2,60 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,14 (s, 1H).

LRMS (ESI) m/z 351 [M+H]⁺

Preparações

Preparação 1

25 3-[(Benzilóxi)metil]-2,2-diclorociclobutanona



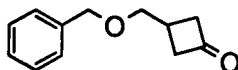
Pó de zinco (6,54g, 0,1mol) foi suspenso em água (30ml) e argônio foi borbulhado pela suspensão por 15 minutos antes da adição de sulfato de cobre (II) (780mg, 3,1 mmols). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente, em uma atmosfera de argônio por 30 minutos. A mis-

30 tura foi filtrada em uma corrente de argônio e o sólido foi lavado com água

- (100ml), acetona (100ml) e secado a vácuo por 4 horas. O par zinco/cobre resultante foi suspenso em éter dietílico: 1,2-dimetoxietano (70ml: 10ml) em uma atmosfera de argônio e éter alil benzílico (4,6ml, 30 mmols) foi adicionado. Uma solução de cloreto de tricloroacetil (9ml, 81 mmols) em éter dietílico: 1,2-dimetoxietano (58ml: 7ml) foi adicionada em gotas durante 45 minutos e a mistura reacional foi aquecida até o refluxo por 48 horas. A mistura reacional foi filtrada através de Celite® e os sais foram lavados com éter dietílico (3x70ml). O filtrado foi evaporado a vácuo e o resíduo redissolvido em hexano (150ml). Os sólidos remanescentes foram removidos por filtração e o filtrado foi lavado com uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (2x100ml), salmoura (80ml), secado em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel eluindo com 10-25% hexano: éter dietílico. O composto título foi obtido como um óleo amarelo (7,03g, 27,3 mmols, 91%).
- ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 3,11-3,21 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 4,58 (s, 2H).

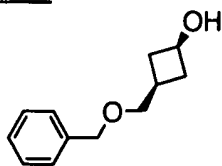
Preparação 2

3-[(Benzilóxi)metil]ciclobutanona



- A uma solução da diclorociclobutanona da Preparação 1 (5,98g, 23,08 mmols) em metanol saturado com cloreto de amônio (90ml) foi adicionado pó de zinco (9,25g, 142 mmols) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Cloreto de amônio foi adicionado e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por mais 6 horas. A mistura foi filtrada através de Celite® e os sais foram lavados com éter dietílico (50ml). O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi distribuído entre éter dietílico (200ml) e água (100ml). A mistura foi filtrada e a fase orgânica foi lavada com água, secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada a vácuo. O composto título foi obtido como um óleo amarelo (3,7g, 19,5 mmols, 84%).
- ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 2,69 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,60 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,34 (m, 5H).

Preparação 3

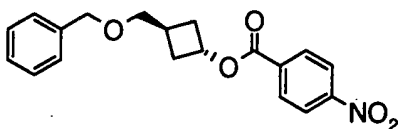
Cis-3-[(benzilóxi)metil]ciclobutanol

A uma solução da ciclobutanona da Preparação 2 (1,166g, 6,13 mmols) em tetrahidrofurano com agitação a -70°C foi adicionada em gotas uma solução 1 M de tri-sec-butilborohidreto de lítio em tetrahidrofurano (40ml), mantendo a temperatura da reação abaixo de -65°C . A reação foi deixada esquentar até a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (25 ml) e em seguida resfriada para 5°C . Peróxido de hidrogênio aquoso a 30% (4 ml) foi adicionado em gotas, mantendo a temperatura da reação abaixo de 10°C . A mistura foi extraída de água em etil acetato (50 ml) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30ml), secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 25-50% etil acetato: pentano para dar um óleo incolor (1,05g, 5,5 mmols, 89%). ^1H -RMN indicou que foi obtida uma proporção de 15:1 de isômeros *cis*: *trans*.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 1,70 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,15 (q, 1H), 4,52 (s, 2H), 7,33 (m, 5H).

Preparação 4

Trans-3-[(benzilóxi)metil]ciclobutil 4-nitrobenzoato



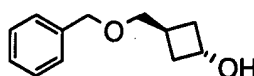
Uma solução de dietil azodicarboxilato (2g, 11,5 mmols) em tetrahidrofurano (5 ml) foi adicionada em gotas a uma solução agitada do álcool ciclobutílico da Preparação 3 (1,05g, 5,47 mmols), ácido 4-nitrobenzóico (1,82g, 10,9 mmols) e trifetilfosfina (3,016g, 11,5 mmols) em tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C . A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi redissolvido em éter dietílico (30ml). O sólido remanescente foi removido por

filtração e o filtrado foi evaporado a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com 1:10 a 1:3 de etil acetato: pentano para dar um óleo incolor (1,64g, 4,8 mmols, 88%). ^1H -RMN indicou que foi obtida uma proporção de 15:1 de isômeros *trans*: *cis*.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 2,40 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 3,53 (d, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,36 (q, 1H), 7,37 (m, 5H), 8,20 (d, 2H), 8,29 (d, 2H).

Preparação 5

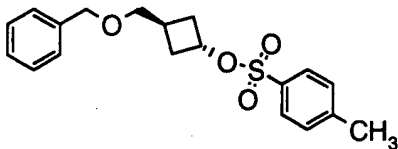
Trans-3-[(benzilóxi)metil]ciclobutanol



- 10 A uma solução do *p*-nitroéster da Preparação 4 (1,64g, 4,8 mmols) em 1,4-dioxano (35ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (385mg, 9,6 mmols) em água (25ml) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Ácido acético (0,4ml, 7 mmols) foi adicionado e a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi extraído de uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio em etil acetato
- 15 (20ml), secado em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado a vácuo. O composto título foi obtido como um óleo amarelo (850mg, 4,4 mmols, 92%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 2,08 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,47 (d, 2H), 4,39 (q, 1H), 4,52 (s, 2H), 7,34 (m, 5H).

Preparação 6

- 20 *Trans*-3-[(benzilóxi)metil]ciclobutil *p*-toluenossulfonato



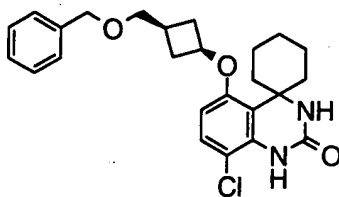
- Cloreto de *p*-toluenossulfonil (1,18g, 6,2 mmols) foi adicionado aos poucos a uma solução agitada do ciclobutanol da Preparação 5 (850mg, 4,42 mmols) em piridina (5ml) a 0°C e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. O solvente foi concentrado a vácuo e o resíduo foi redissolvido em etil acetato (30ml), lavado com ácido clorídrico 2 N (30ml), uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (30ml), salmoura (30ml), secado em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica
- 25

gel eluindo com diclorometano. O composto título foi obtido como um óleo incolor (1,53g, 4,4 mmols).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 2,15 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 3,4 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,93 (q, 1H), 7,32 (m, 7H), 7,75 (d, 2H).

5 Preparação 7

5'-({Cis-3-[(benzilóxi)metil]ciclobutil}óxi)-8'-cloro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona

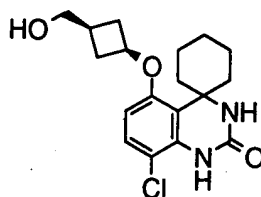


8'-Cloro-5'-hidróxi-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona (preparada da maneira descrita em *Bioorg. Med. Chem. Lett*, (2004), 14 (18), 4627-4632) (640mg, 2,4 mmols), carbonato de potássio (400mg, 2,9 mmols) e 18-crown-6 (767mg, 2,9 mmols) foram combinados em dimetilformamida (8ml) e a mistura reacional foi aquecida até 80°C. Uma solução do tosilato da Preparação 6 (1g, 2,9 mmols) em dimetilformamida foi adicionada em 3 porções e a mistura foi aquecida a 80°C por mais 18 horas. A mistura reacional foi distribuída entre etil acetato (100ml) e água (150ml) e o sólido foi recolhido por filtração. As fases foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com etil acetato, diluída com salmoura e novamente extraída em etil acetato. As fases orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo e o resíduo foi triturado com água e metanol. Os produtos brutos combinados foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com diclorometano a diclorometano: etil acetato (1:1) para obter o composto título como um sólido esbranquiçado (685mg, 1,156mmol, 64%).

^1H -RMN (D_6 -DMSO, 400MHz): δ 1,1 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,5 (m, 4H), 3,4 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,8 (s, 1H).

Preparação 8

8'-Cloro-5'-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]óxi-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona

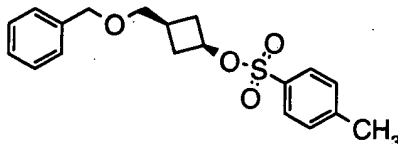


Uma solução 2 M de complexo de tricloreto de boro-dimetil sulfeto em diclorometano (1,8ml, 3,6 mmols) foi adicionada a uma suspensão do álcool benzílico da Preparação 7 (400mg, 0,9mmol) em diclorometano (10ml) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma
 5 noite. Uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (10ml) foi adicionada e a mistura foi agitada por 5 minutos. Diclorometano e água foram adicionados e o sólido resultante foi recolhido por filtração. O composto título foi obtido como um sólido branco (230mg, 0,657mmol, 73%).

¹H-RMN (D₆-DMSO, 400MHz): δ 1,17 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,57 (m, 3H),
 10 1,82 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,45 (m, 4H), 3,38 (t, 2H), 4,58 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,86 (s, 1H). LRMS m/z (APCI) 351 [MH]⁺

Preparação 9

Cis-3-[(benzilóxi)metil]ciclobutil *p*-toluenossulfonato



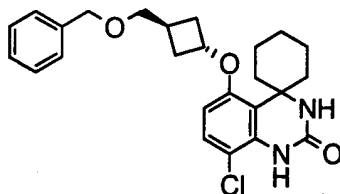
Piridina (14,3ml, 176 mmols) e cloreto de *p*-toluenossulfonil
 15 (20,2g, 105,9 mmols) foram adicionados a uma solução do álcool da preparação 3 (17g, 88,4 mmols) em diclorometano (90ml) com agitação a 5°C e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (50 ml), lavada com ácido clorídrico 2 N (50ml), uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio
 20 (50ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com pentano: etil acetato (19:1, 9:1, 4:1). O composto título foi obtido como um óleo incolor (24,8g, 71,6 mmols, 81%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 1,95 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,45 (s,
 25 3H), 3,4 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,3 (m, 7H), 7,8 (m, 2H).

LRMS m/z (ESI) 347 [MH]⁺

Preparação 10

5'-({ *Trans*-3-[(benzilóxi)metil]ciclobutil}óxi)-8'-cloro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona

Método A

- 5 Carbonato de céσιο (730mg, 2,24 mmols) foi adicionado a uma suspensão agitada de 8'-cloro-5'-hidróxi-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona (500mg, 1,87mmol) em dimetilformamida (2ml) e a mistura reacional foi aquecida até 80°C. Depois de 5 minutos foi adicionada uma solução do tosilato da Preparação 9 (710mg, 2,05 mmols) em dimetil-
- 10 formamida (1ml) e a mistura reacional foi aquecida a 80°C por 18 horas. A mistura foi extraída de salmoura (60ml) em etil acetato (1x80ml, 2x30ml), lavada com salmoura (3x100ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada a vácuo. O composto título foi obtido como um sólido creme ligeiramente impuro (800mg, 0,96mmol, 96%).

15 Método B

- A uma solução de 8'-cloro-5'-hidróxi-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona (950mg, 3,56 mmols) em dimetilformamida (12ml) com agitação a 80°C foram adicionados carbonato de potássio (590mg, 4,27 mmols) e 18-crown-6 (1,1g, 4,27 mmols). A mistura reacional foi agitada por
- 20 10 minutos antes da adição de uma solução do tosilato da Preparação 9 (1,48g, 4,27 mmols) em dimetilformamida (3ml). A mistura reacional foi aquecida a 80°C por 24 horas. A mistura foi despejada em água: metanol (75ml: 25ml), agitada por 10 minutos e o precipitado resultante foi recolhido por filtração e lavado com metanol. O sólido foi dissolvido em diclorometano,
- 25 filtrado através de Celite® e o filtrado resultante foi evaporado a vácuo para dar o composto título como uma mistura 9:1 de isômeros *trans*: *cis* (887mg, 2,0 mmols, 56%).

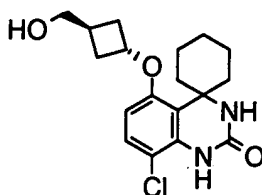
¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 1,3 (m, 1H), 1,5-1,9 (m, 9H), 2,4 (m, 3H), 2,6

(m, 2H), 3,5 (d, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 5,85 (bs, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,05 (bs, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H).

LRMS m/z (ESI) 441 [MH]⁺

Preparação 11

5 8'-Cloro-5'-{[*trans*-3-(hidroximetil)ciclobutil]óxi}-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona



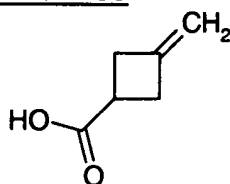
Uma solução 2 M de complexo de tricloreto de boro-dimetil sulfeto em diclorometano (15 ml) foi adicionada em gotas a uma solução do éter benzílico da Preparação 10 (3,5g, 7,9 mmols) em diclorometano (80ml) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi despejada em uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (200ml) e agitada até a efervescência parar. A mistura foi extraída em diclorometano (1x200ml, 2x100ml), lavada com salmoura (50ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada a vácuo. O material bruto foi recristalizado a partir de acetonitrila para dar o composto título como uma proporção de 91:9 de produtos *trans*: *cis* (2,33g, 6,65 mmols, 84%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 1,3 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 5H), 2,4 (m, 4H), 2,6 (m, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,8 (m, 1H), 5,7 (bs, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,0 (bs, 1H), 7,1 (d, 1H).

20 LRMS m/z (ESI) 351 [MH]⁺

Preparação 12

Ácido 3-metilenociclobutanocarboxílico



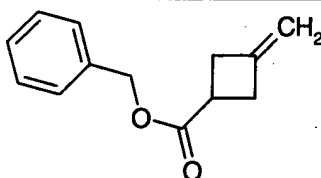
Hidróxido de potássio (17,37g, 214,7 mmols) foi dissolvido em água (20ml) e etanol (20ml) foi adicionado. Quando fria esta solução foi adicionada à 3-metilenociclobutanocarbonitrila (5,0g, 53,7 mmols) e a solução

resultante foi aquecida até o refluxo por 2,5 horas, deixada esfriar e evaporada a vácuo para deixar um sólido creme. O sólido foi dissolvido em água (15ml) e resfriado em um banho de gelo, HCl concentrado foi adicionado até atingir pH 1 e extraído com éter dietílico (3 x 20ml). Os extratos etéreos foram secados em sulfato de magnésio e evaporados a vácuo para dar o composto título como um líquido amarelo pálido (5,6g, 93%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,95 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 4,82 (m, 2H) (1 próton permutável não visto).

Preparação 13

10 Éster benzílico do ácido 3-metilenociclobutanocarboxílico



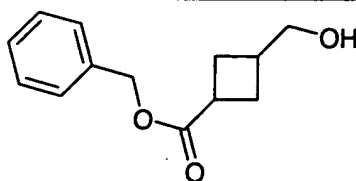
Uma suspensão de 1,1'-carbonildiimidazol (1,59g, 9,81 mmols) em etil acetato (5ml) foi adicionada aos poucos a uma solução do produto da Preparação 12 (1g, 8,9 mmols) em etil acetato (5ml). Foi observada uma efervescência suave. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 1,5 hora, álcool benzílico (1,11ml, 10,7 mmols) foi adicionado e a agitação continuou por uma noite. A solução foi diluída com éter dietílico (20ml), lavada com água (2 x 10ml), secada em sulfato de magnésio e evaporada a vácuo para deixar um líquido incolor que foi purificado por filtração através de 10 g de SiO_2 , eluindo com diclorometano, para dar o composto título como um óleo incolor (1,246g, 69%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 2,92 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,36 (m, 5H).

LRMS m/z (ESI) 203 $[\text{MH}]^+$

Preparação 14

25 Éster benzílico do ácido 3-(hidroximetil)ciclobutano carboxílico

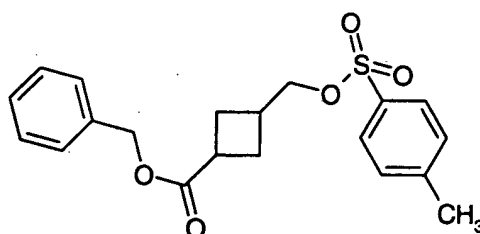


Borano-dimetil sulfeto (0,07ml, 0,72mmol) foi diluído com THF (1 ml) e adicionado em gotas à temperatura ambiente a uma solução agitada do composto da preparação 13 (300mg, 1,48mmol) em THF (1ml). A solução incolor foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e em seguida uma solução de perborato de sódio (145mg, 1,78mmol) em água (1ml) foi adicionada em gotas a uma taxa que controlava a efervescência. Uma vez completada a adição, a mistura foi diluída com 1,4-dioxano (1 ml) e a solução resultante foi aquecida a 60°C por 1 hora, resfriada bruscamente pela adição de água (5ml) e extraída com etil acetato (10ml). O extrato de etil acetato foi secado em sulfato de magnésio e evaporado a vácuo para dar um óleo incolor (226mg, 69%) que foi usado como tal na etapa seguinte.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 2,05 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,62 (dd, 2H), 5,13 (d, 2H), 7,35 (m, 5H).

Preparação 15

Éster benzílico do ácido 3-(p-toluenossulfoniloximetil)ciclobutano-1-carboxílico

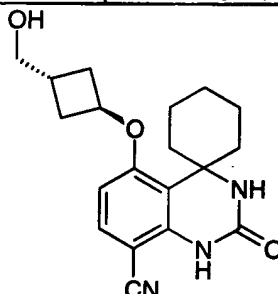


Uma solução de cloreto de p-toluenossulfonil (309mg, 1,62mmol) em diclorometano (2ml) foi adicionada em gotas a uma solução agitada do composto da preparação 14 (275mg, 1,25mmol) e piridina (0,26ml, 3,25 mmols) à temperatura ambiente, e a agitação continuou por 3 dias. A mistura foi distribuída entre diclorometano (20ml) e água (2x20ml), o extrato de diclorometano foi secado em sulfato de magnésio e evaporado a vácuo para deixar um óleo incolor que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com diclorometano a 1:1 éter dietílico: diclorometano para obter o composto título (226mg, 48%) como um óleo incolor.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 2,02 (m, 2H), 2,25-2,41 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,55-2,75 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 4,00 (2xd, 2H), 5,10 (d, 2H), 7,34 (m, 7H), 7,78 (m, 2H).

Preparação 16

5'-{[trans-3-(hidroximetil)ciclobutil]óxi}-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazoline]-8'-carbonitrila



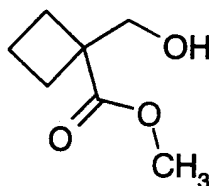
- Cianeto de sódio (27,9mg, 0,57mmol) seguido de brometo de níquel (62,3mg, 0,285mmol) foram adicionados a uma suspensão do composto da preparação 11 (100mg, 0,285mmol) em N-metilpirrolidinona (1,5ml) e a mistura reacional foi aquecida em um reator de microondas por 10 minutos a 200°C. A mistura foi distribuída entre éter dietílico (2x20ml) e água (10ml), os extratos orgânicos combinados foram secados em sulfato de magnésio e concentrados a vácuo para dar o composto título como sólido laranja pálido/vermelho (27,8mg).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ 1,4-1,85 (m, 9H), 2,3-2,7 (m, 6H), 3,73 (d, 2H), 4,83 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,36 (d, 1H).

LC-MS: Tempo de retenção = 2,54 minutos (100%), LRMS m/z 342 [MH⁺]

15 Preparação 17

Éster metílico do ácido 1-(hidroximetil)-ciclobutanocarboxílico

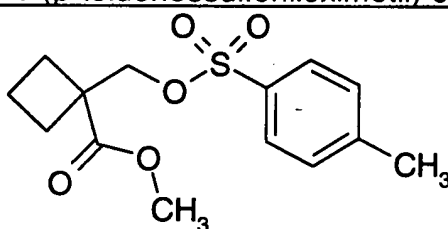


- A uma solução de éster dimetílico do ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (disponível na Lancaster Synthesis Ltd, UK) (2,0g, 11,6 mmols) em tetrahydrofurano (20 ml) à temperatura ambiente foi adicionado hidreto misto de lítio e tri-*ter*-butoxialumínio (25,5 ml de uma solução 1 M em tetrahydrofurano, 25,5 mmols) em gotas durante 10 minutos. A mistura reacional foi aquecida até um refluxo suave por 3 horas, resfriada para a temperatura ambiente e agitada por 18 horas. A suspensão resultante foi

diluída com cloreto de amônio aquoso saturado (30 ml) e agitada vigorosamente por 15 minutos antes de ser filtrada. O sólido foi lavado com éter dietílico (50ml), a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter dietílico 50ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados a vácuo para dar o composto título como um óleo incolor (1,8g).

Preparação 18

Éster metílico do ácido 1-(p-toluenossulfoniloximetil)-ciclobutanocarboxílico

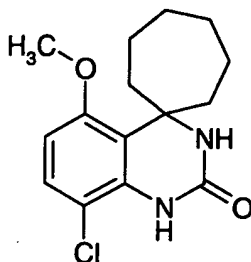


A uma solução do composto bruto da Preparação 17 (1,6g, 11,0 mmols) em diclorometano (5ml) foi adicionado cloreto de *p*-toluenossulfonil (4,2g, 22,0 mmols) seguido de piridina (2,7ml, 33,0 mmols) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi então diluída com diclorometano (30 ml) e lavada com HCl aquoso 2 N (2 x 25ml), bicarbonato de sódio aquoso saturado (50ml), secada em sulfato de magnésio e evaporada a vácuo. O óleo laranja bruto (5 g) foi purificado por cromatografia por flash sobre sílica gel eluindo com etil acetato: pentano (1:5) para dar o composto título como um óleo incolor (1,7g, 5,7 mmols, 49%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 1,96 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

20 Preparação 19

8'Cloro-5'-metóxi-1'H-espiro[cicloheptil-1,4'-quinazolina]-2'(3'H)-ona



Uma solução de 2-cloro-5-metoxifeniluréia (WO 02/074754, intermediário 5) (17,9g, 89,5 mmols) em cicloheptanona (60ml, 0,51mol) foi

adicionada em gotas a ácido polifosfórico (213 g) a 100°C durante 20 minutos (foi observada uma exoterma a 127°C) e aquecida por 1 hora. A mistura foi despejada em água (3 litros) e etil acetato (1 litro) com agitação. O sólido resultante foi recolhido por filtração, bem lavado com etil acetato e secado.

- 5 O sólido seco foi dissolvido em clorofórmio, lavado com bicarbonato de sódio aquoso, secado em sulfato de sódio e concentrado a vácuo para dar o composto título como um sólido branco (10,2g, 34 mmols, 39%).

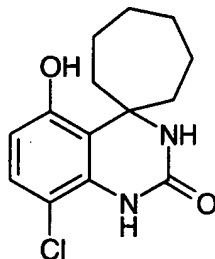
- 10 O filtrado bifásico foi separado e a fase etil acetato foi lavada com água e salmoura, secada em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi triturado com éter t-butil metílico e o sólido branco resultante foi recolhido por filtração, lavado com mais éter t-butil metílico e secado para dar uma segunda porção do composto título (9,0g, 30,6 mmols, 34%).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ 1,53-1,84 (complexo, 10H), 2,46 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,33 (br, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,03 (br, 1H), 7,18 (d, 1H).

- 15 LRMS m/z 295 [M+H]⁺

Preparação 20

8'-cloro-5'-hidróxi-1'H-espiro[cicloheptane-1,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona



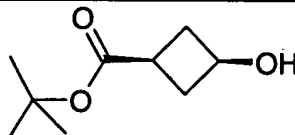
- 20 A uma solução, em diclorometano (500ml), do composto da preparação 19 (19,0g, 64,6 mmols) foi adicionada uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano (129ml, 129 mmols) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. A mistura reacional foi despejada em água (1,5 litros) e etil acetato (1 litro). O sólido branco foi recolhido por filtração, as fases foram separadas e a fase orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada a vácuo para dar um sólido castanho. O sólido branco
- 25 filtrado foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título (7,4g, 26,4 mmols, 41%). Os licores-mães da recristalização foram combinados com o sólido castanho e a mistura foi agitada em etanol, filtrada e secada

para dar uma segunda batelada do produto (7,0g, 25 mmols, 39%).

^1H -RMN (400MHz, D_6 -DMSO): δ 1,38-1,78 (complexo, 10H), 2,26 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,20 (br, 1H), 7,80 (br, 1H), 9,84 (br, 1H).

Preparação 21

5 Éster ter-butilico do ácido *Cis*-3-hidroxíciclobutilcarboxílico



Método A

Ácido *ter*-butil 3-oxociclobutanocarboxílico (*J. Org. Chem.* (1993) 58, 110), (3,10g, 18,2 mmols) foi dissolvido em tetrahydrofurano:metanol (20:1, 30ml) e resfriado para 5°C em uma atmosfera de nitrogênio. Borohidreto de sódio (345mg) foi adicionado aos poucos e a solução límpida resultante foi agitada a 5°C por 15 minutos antes de ser diluída pela adição em gotas de água (135ml) e em seguida de etil acetato (135ml). A fase aquosa foi separada e lavada com etil acetato (2x25ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20ml), secadas em sulfato de magnésio e concentradas a vácuo para dar o composto título como um óleo levemente amarelo (3,05g, 17,7 mmols, 97%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 1,46 (s, 9H), 2,12 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 4,17 (m, 1H).

Análise por GC (amostra em acetonitrila): tempo de retenção 4,57 minutos (91,5% de área).

Método B

Ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (*J. Org. Chem.* (1993) 58, 110), (10,0g, 88 mmols) foi dissolvido em diclorometano (20ml) e resfriado para 5°C. 4-Dimetilaminopiridina (8,6g, 70 mmols) foi adicionada aos poucos seguida de *ter*-butanol (13,0g, 176 mmols) de uma só vez. Uma solução 1 M de N,N'-diciclohexilcarbodiimida em diclorometano (96ml, 96 mmols) foi adicionada em gotas mantendo a temperatura entre 0° e 5°C. A suspensão resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por uma noite. Depois da filtração, o filtrado foi adicionado em gotas a ácido clorídrico 2 M

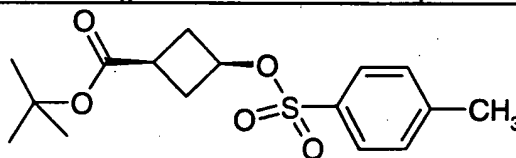
(50 ml) a 5°C. As fases resultantes foram separadas e a camada orgânica inferior foi deixada esquentar até a temperatura ambiente e lavada com água (50 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (50 ml). A fase orgânica inferior foi concentrada por destilação e teve o solvente trocado por tetrahidrofurano. O volume reacional final foi de 30 ml. Metanol (6 ml) foi adicionado. Nesse ínterim borohidreto de sódio (1,65g, 44 mmols) foi suspenso em tetrahidrofurano (39 ml) e resfriado para 5°C. A solução de tetrahidrofurano intermediária foi adicionada em gotas à suspensão de borohidreto de sódio mantendo-se a temperatura entre 0° e 5°C. A reação foi então agitada por 2 horas a 0-5°C. Água foi adicionada em gotas mantendo-se a temperatura entre 0°C e 5°C. Etil acetato (75ml) foi adicionado e as fases foram separadas. A camada aquosa inferior foi deixada esquentar até a temperatura ambiente e foi lavada com etil acetato (37 ml). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e ainda lavadas com salmoura (37 ml) seguida de água (37 ml). A camada orgânica superior foi extraída a vácuo para dar o composto título como um óleo amarelo (10,1g, 58,6 mmols, 67%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): d 1,46 (s, 9H), 2,12 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 4,17 (m, 1H).

Análise por GC: tempo de retenção 9,02 minutos (isômero *cis*) (87,5% de área), tempo de retenção 9,07 minutos (isômero *trans*) (10,0% de área).

Preparação 22

Éster ter-butilico do ácido 3-(p-toluenossulfonilóxi)-ciclobutanocarboxílico



25 Método A

O composto da preparação 21 (3,02g, 17,35 mmols) foi dissolvido em piridina (15ml) e resfriado para 0°C em uma atmosfera de nitrogênio. Cloreto de p-toluenossulfonil (3,5g, 18,4 mmols) foi adicionado de uma só vez e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 72 horas. A solução

rosa resultante contendo material suspenso branco foi concentrada a vácuo, distribuída entre HCl aquoso 2 N (30ml) e etil acetato (30ml), e a camada aquosa foi novamente lavada com etil acetato (15ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl aquoso 2 N (15ml), bicarbonato de sódio aquoso saturado (15ml) e salmoura (30ml), secadas em concentradas a vácuo para dar o composto título como um óleo laranja (5,15g, 15,7 mmols, 90%) que solidificou com o repouso.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): δ 1,43 (s, 9H), 2,32-2,57 (complexo, 5H), 2,46 (s, 3H), 4,73 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

LC-MS: isômero *cis* tempo de retenção 21,78 minutos (81%), LRMS (ESI) m/z 327 $[\text{MH}^+]$, isômero *trans* tempo de retenção 22,08 minutos (7,3%), LRMS (ESI) m/z 327 $[\text{MH}^+]$.

Método B

O composto da preparação 21 (10,0, 58 mmols) foi dissolvido em piridina (25ml) e resfriado para 0°C em uma atmosfera de nitrogênio. Cloreto de p-toluenossulfonil (16,6g, 87 mmols) foi dissolvido em piridina (25ml) e adicionado em gotas mantendo-se a temperatura entre 0° e 5°C. A reação foi então deixada esquentar até a temperatura ambiente e agitada por uma noite.

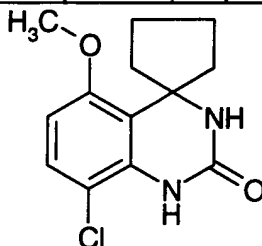
A reação foi concentrada para deixar um sólido e suspensa em etil acetato (50 ml). A suspensão foi resfriada para 0 - 5°C, lavada com ácido clorídrico 2 M (75 ml) e as fases foram separadas. A fase aquosa inferior foi retro-extraída com etil acetato (50ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (50ml) e solução de carbonato ácido de sódio (50ml). A fase orgânica foi concentrada e resfriada para 0°-5°C. N,N-Dimetiletilenodiamina (3,5g, 40 mmols) foi adicionada em gotas. A mistura reacional foi lavada com ácido clorídrico 2 M (75 ml). A fase orgânica superior foi lavada com água (75ml) e salmoura (75ml). A fase orgânica foi concentrada para deixar um óleo amarelo pálido que cristalizou com o repouso (15,5g, 47 mmols, 82%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): δ 1,43 (s, 9H), 2,32-2,57 (complexo, 5H), 2,46 (s, 3H), 4,73 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

Análise por GC: tempo de retenção 15,98 minutos (isômero *cis*) (94,1% de área), tempo de retenção 15,82 minutos (isômero *trans*) (5,9% de área).

Preparação 23

5 8'-Cloro-5'-metóxi-1'H-espiro[ciclopentil-1,4'-quinazoline]-2'(3'H)-ona



- A 2-cloro-5-metoxifeniluréia (WO 02/074754, intermediário 5) (22,04g, 0,11mol) foi adicionado o reagente de Eaton (uma solução a 7,7 % em peso de óxido de fósforo (V) em ácido metanossulfônico) (440,8ml) seguido de ciclopentanona (19,5ml, 0,22mol) e a solução resultante foi aquecida a 85°C por 4 horas. A reação foi resfriada para ~5°C e água foi adicionada com cautela mantendo-se a temperatura entre 20 e 30°C. Diclorometano (400ml in total) e salmoura (200ml) foram então adicionados e as fases foram separadas. A fase aquosa foi lavada com diclorometano (2x100ml), os extratos orgânicos foram combinados e evaporados a vácuo para dar um óleo escuro que foi purificado em uma coluna de cromatografia em sílica eluindo com diclorometano:metanol (95:5 to 90:10) para dar o produto como um sólido castanho escuro. O sólido foi triturado com éter dietílico e pentano, recolhido por filtração e secado para dar o composto título como um sólido castanho (27,17g, 0,1mol, 92%).
- ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ 1,7-1,8 (m, 6H), 2,4-2,5 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,75 (br s, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,15 (d, 1H).

LRMS m/z (APCI) 267 [M+H]⁺

Preparação 24

8'-cloro-5'-hidróxi-1'H-espiro[ciclopentano-1,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona

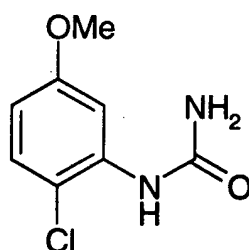


- Ao composto da preparação 23 (25g, 0,093mol) foi adicionado ácido acético (250ml) seguido de ácido bromídrico aquoso a 48% (207ml, 1,86mol) de uma só vez e a solução resultante foi agitada a 115°C por 7 dias. A mistura reacional foi resfriada para 100°C e água (207 ml) foi adicionada em gotas. A mistura foi concentrada a vácuo para precipitar um sólido castanho que foi recolhido por filtração e lavado com água (2 x 100ml). Uma segunda porção de produto foi obtida a partir do filtrado com o repouso. As porções de produto combinadas foram secadas por suspensão com tolueno (150 ml) e remoção do solvente a vácuo três vezes para dar um sólido cinza que foi pré-absorvido em sílica e purificado por cromatografia em coluna eluindo com diclorometano:metanol (98:2 a 95:5 a 80:20). As frações de produto foram concentradas a vácuo e o sólido resultante foi triturado com pentano e filtrado para dar o composto título como um sólido castanho (10g, 0,0395mol, 42%).
- ¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO) δ 1,6-1,8 (m, 6H), 2,3-2,4 (m, 2H), 6,4 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 9,9 (s, 1H).

LRMS m/z (ESI) 253 [M+H]⁺

Preparação 25

(2-Cloro-5-metoxifenil)uréia

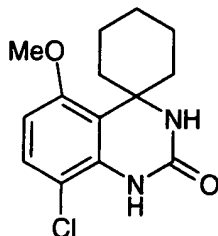


- Cloridrato de 2-Cloro-5-metoxianilina (26g, 134 mmols) foi adicionado a ácido acético (117ml) e água (13ml). A suspensão foi aquecida até 30°C. Uma solução de cianato de potássio (13g, 161 mmols) em água (104 ml) foi adicionada em gotas. Depois de 1 hora a 40°C, a reação foi resfriada para 20°C, filtrada e lavada com água (78 ml). O produto foi secado por uma noite a vácuo a 60°C para dar o composto título como um sólido branco (21,8g, 81%).
- ¹H-RMN (300MHz, D₆-DMSO): δ 3,71 (s, 3H), 6,41 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

LC-MS (ESI): 10,9 minutos 99,4 (%), m/z 201 [MH⁺]

Preparação 26

8'-Cloro-5'-metoxispiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(1'H)-ona



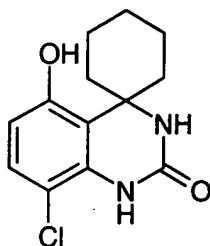
- O composto da preparação 25 (5,0g, 25 mmols) foi adicionado
- 5 ao reagente de Eaton (solução a 7% p/p de P₂O₅ em ácido metanossulfônico) (150g) para formar uma solução que foi então aquecida até 60°C. Ciclohexanona (4,9g, 50 mmols) foi adicionada durante 10 minutos e a reação foi então aquecida até 80°C e mantida a essa temperatura por 1 hora. A mistura reacional foi então resfriada para 5°C e água foi adicionada (150 ml). A
- 10 mistura reacional foi então extraída com diclorometano (100 ml) e a fase aquosa superior foi lavada com diclorometano (2x10ml). As fases orgânicas combinadas foram concentradas antes da adição de 2-propanol (110ml). A mistura reacional foi ainda concentrada à pressão atmosférica para remover o diclorometano residual. A reação foi resfriada para cristalizar o produto
- 15 que foi agitado a 5°C por uma hora. O produto foi recolhido por filtração e lavado com 2-propanol (15ml) antes de ser secado por 18 horas a 50°C para dar o composto título como um sólido branco (5,2g, 19 mmols, 76%).

- ¹H-RMN (300MHz, D₆-DMSO): δ 1,2 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,4 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,64 (d, 1H), 6,97
- 20 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,91 (s, 1H).

LC-MS (ESI): 18,5 minutos 97,4 (%), m/z 281 [MH⁺]

Preparação 27

8'-Cloro-5'-hidroxispiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(1'H)-ona



Etapa (a)Solvato com ácido acético de 8'-Cloro-5'-hidroxispiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(1'H)-ona

O composto da preparação 26 (350g, 1,24mol) foi suspenso em ácido acético (3500ml). Ácido bromídrico (48% p/p em água) (2800ml, 24,8mol) foi adicionado à suspensão à temperatura ambiente. A suspensão foi então aquecida até o refluxo e agitada por 4 dias. A reação foi resfriada para 100°C e água (2800ml) foi adicionada em gotas por 1 hora. A suspensão foi resfriada para 10°C, agitada por uma hora antes de ser filtrada, lavada com água (1100ml) e secada no forno a vácuo por uma noite para dar o composto título como um sólido branco (344g, 1,28mol, 103%).

¹H-RMN (D₆-DMSO, 300MHz): δ 1,2 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H, CH₃COOH), 2,4 (t, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 9,9 (s, 1H, CH₃COOH).

LC-MS (ESI): 14,2, minutos 99,1 (%), m/z 267 [MH⁺].

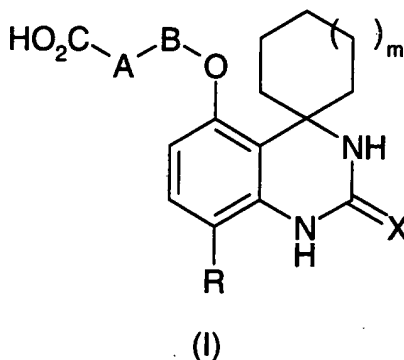
Etapa (b)8'-Cloro-5'-hidroxispiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-2'(1'H)-ona

O solvato com ácido acético da etapa (a) (330g, 1,24mol) foi suspenso em acetona (730ml) à temperatura ambiente por 6 horas. O produto foi então recolhido por filtração, lavado com acetona (330 ml) antes de ser secado por 18 horas a 60°C para dar o composto título não-solvatado como um sólido branco (238g, 0,89mol, 72%).

¹H-RMN (D₆-DMSO, 300MHz): δ 1,2 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,4 (t, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,75 (s, 1H).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



onde:

m é 0, 1 ou 2;

5 X é O, S ou N-CN;

R é F, Cl ou CN;

A é um grupo C₃₋₆ cicloalquilenos opcionalmente substituído com um grupo C₁₋₄ alquil; e

B é uma ligação simples ou um grupo C₁₋₂ alquileno;

10 ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde m é 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou com a reivindicação 2, onde X é O.

15 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, onde R é Cl.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, onde A é um grupo ciclobutileno.

20 6. Composto de acordo com a reivindicação 5, onde A é um grupo 1,3-ciclobutileno.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, onde A é um grupo *trans*-1,3-ciclobutileno.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, onde B é uma ligação simples.

25 9. Composto selecionado de:

ácido *cis*-3-[(8'-Cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-

quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

ácido *trans*-3-[(8'-Cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-

quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[(8'-flúor-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-

5 5'-il)oximetil]ciclobutanocarboxílico;

ácido *trans*-3-[(8'-ciano-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-

quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

ácido 1-[(8'-flúor-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-quinazolin]-

5'-il)oximetil]ciclobutanocarboxílico;

10 ácido *trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[cicloheptil-1,4'-

quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

ácido *trans*-3-[(8'-cloro-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentil-1,4'-

quinazolin]-5'-il)óxi]ciclobutanocarboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do

15 mesmo.

10. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo, e um carreador ou diluente farmaceuticamente aceitável.

20 11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo, para uso como medicamento.

12. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo na produção de um medicamento para o tratamento de doenças ou condições para as quais terapia por um inibidor de PDE7 é relevante.

13. Uso de acordo com a reivindicação 12, onde a doença ou condição é selecionada de dor, doenças relacionadas a células T, doenças autoimunes, esclerose múltipla, osteoporose, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), alergia ou doença do intestino inflamado.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, onde a doença ou condição é dor.

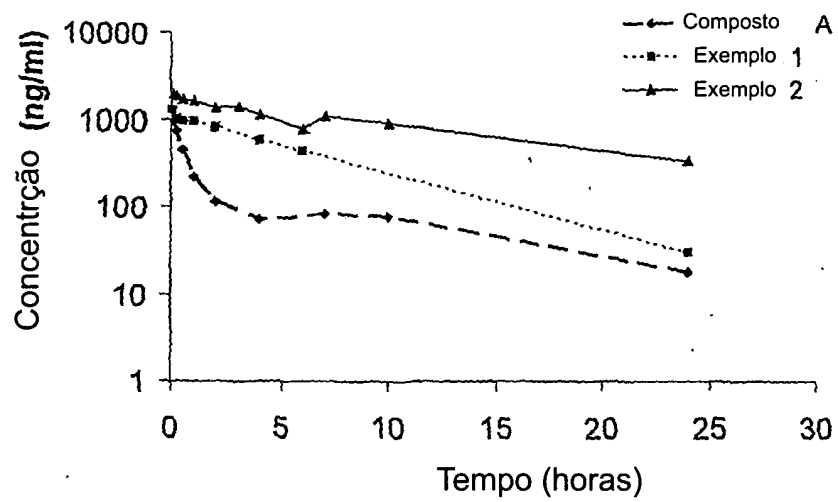
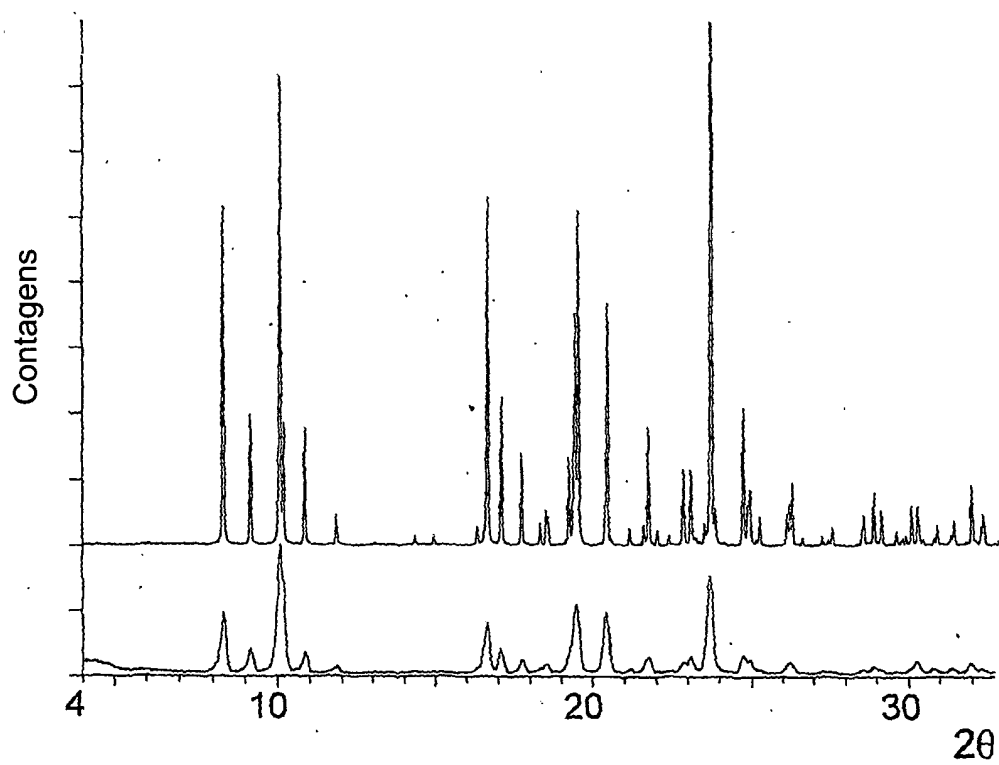
15. Uso de acordo com a reivindicação 14, onde a dor é dor neuropática.

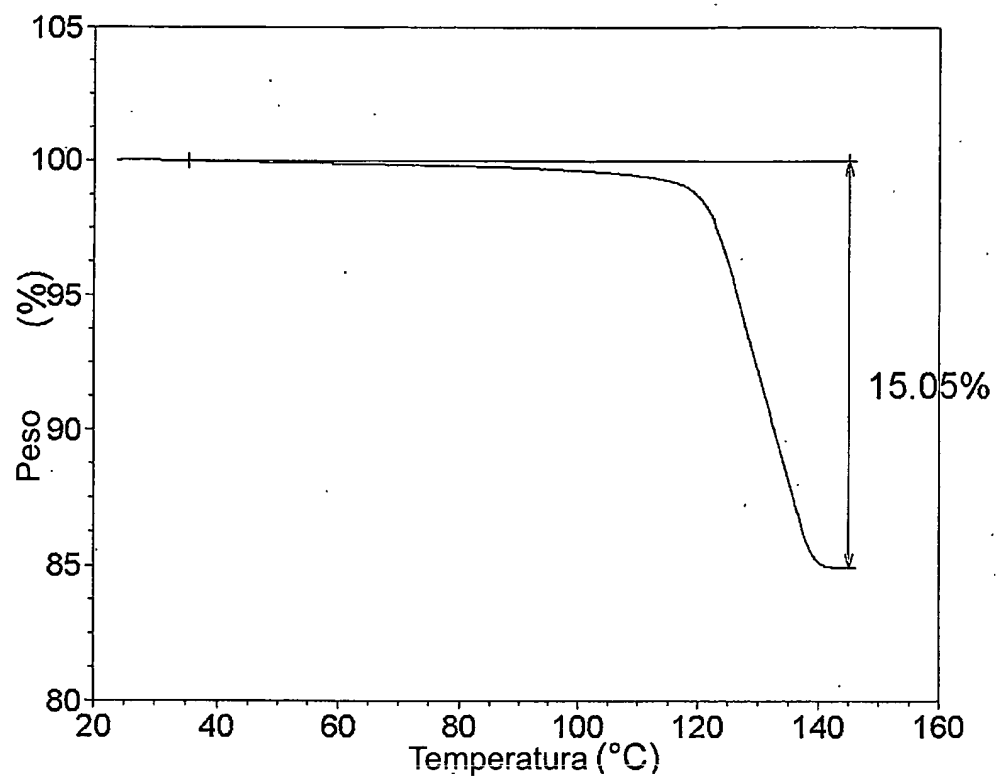
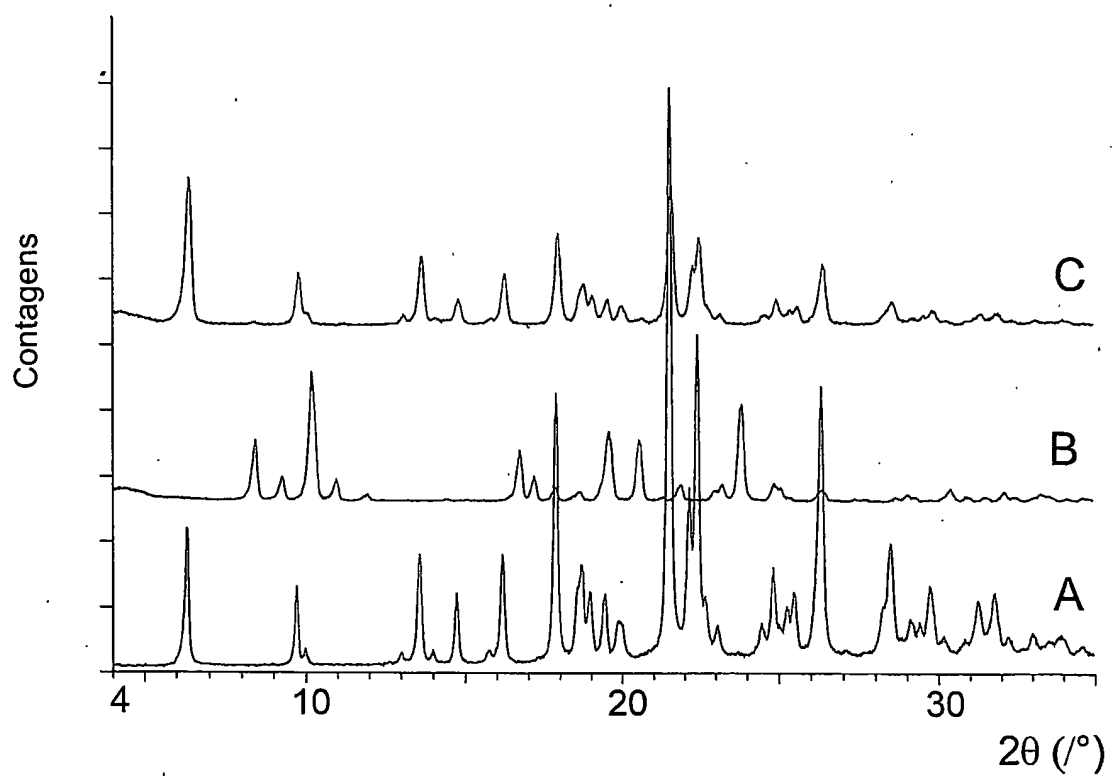
5 16. Método para tratar uma doença ou condição para a qual terapia por um inibidor de PDE7 é relevante, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo.

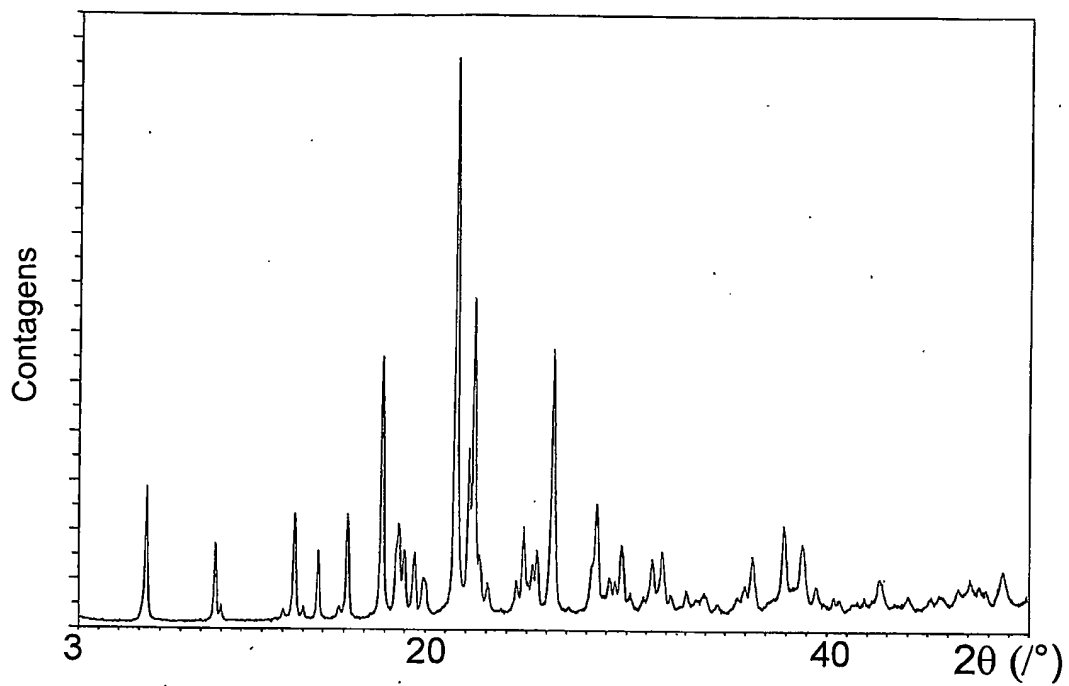
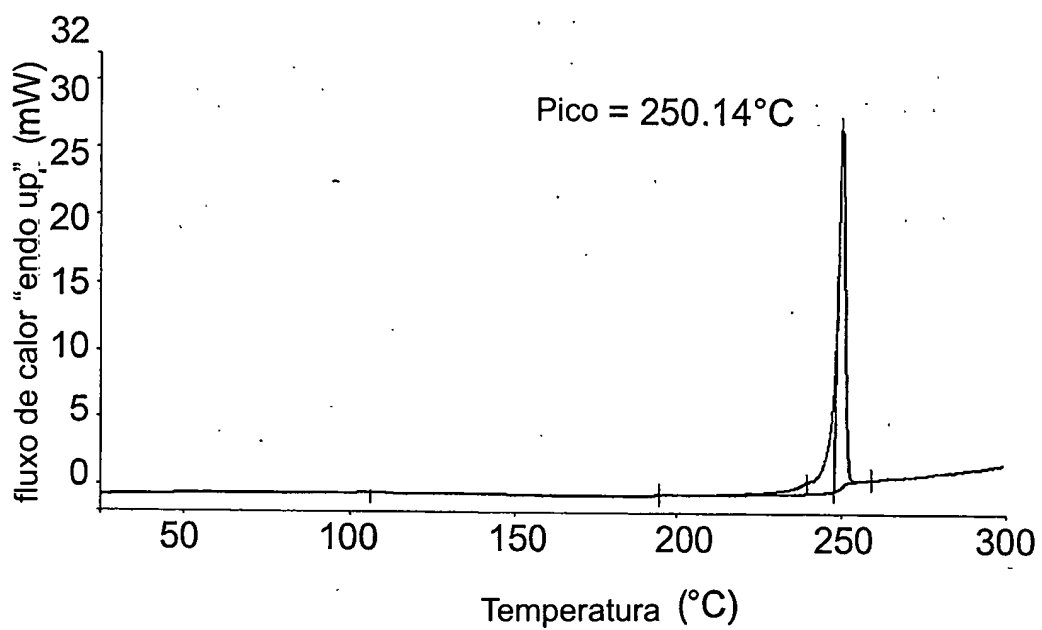
10 17. Método de acordo com a reivindicação 16, onde a doença ou condição é selecionada de dor, doenças relacionadas a células T, doenças autoimunes, esclerose múltipla, osteoporose, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), alergia ou doença do intestino inflamado.

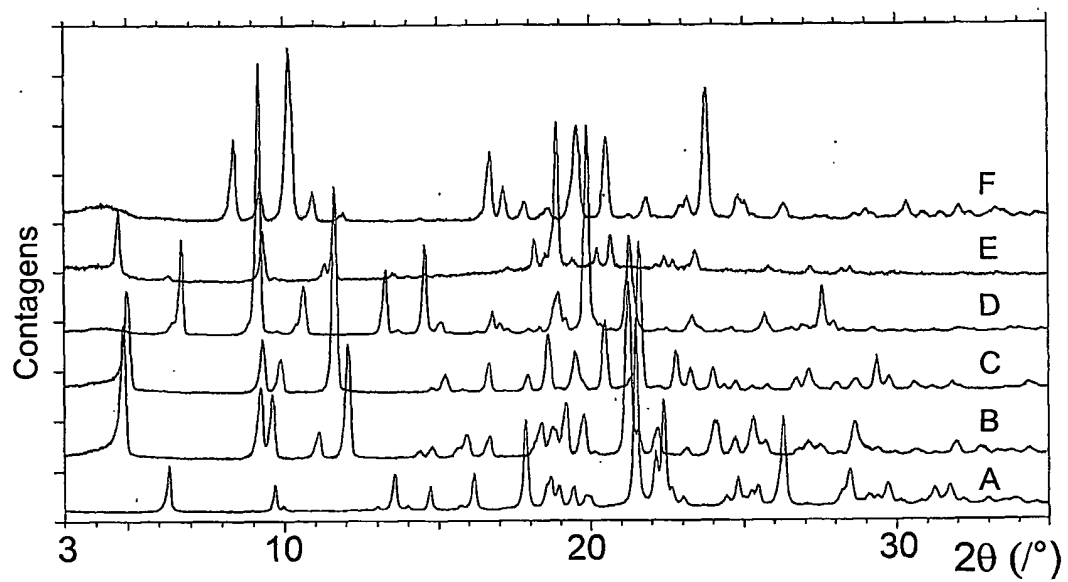
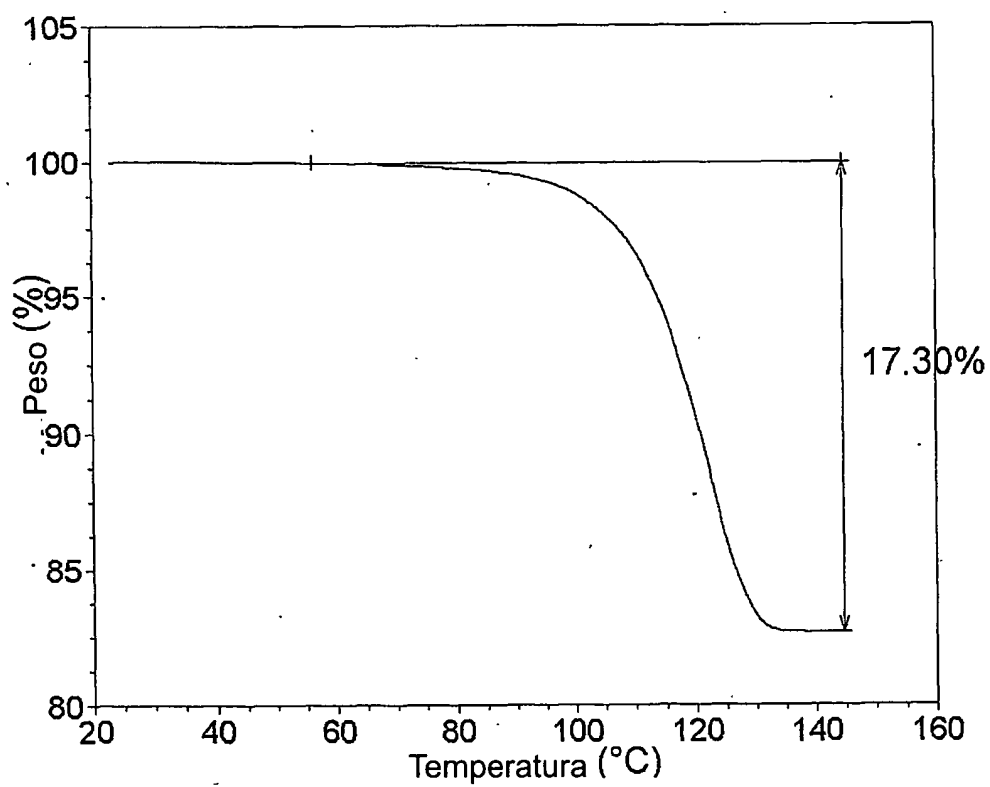
15 18. Método de acordo com a reivindicação 17, onde a doença ou condição é dor.

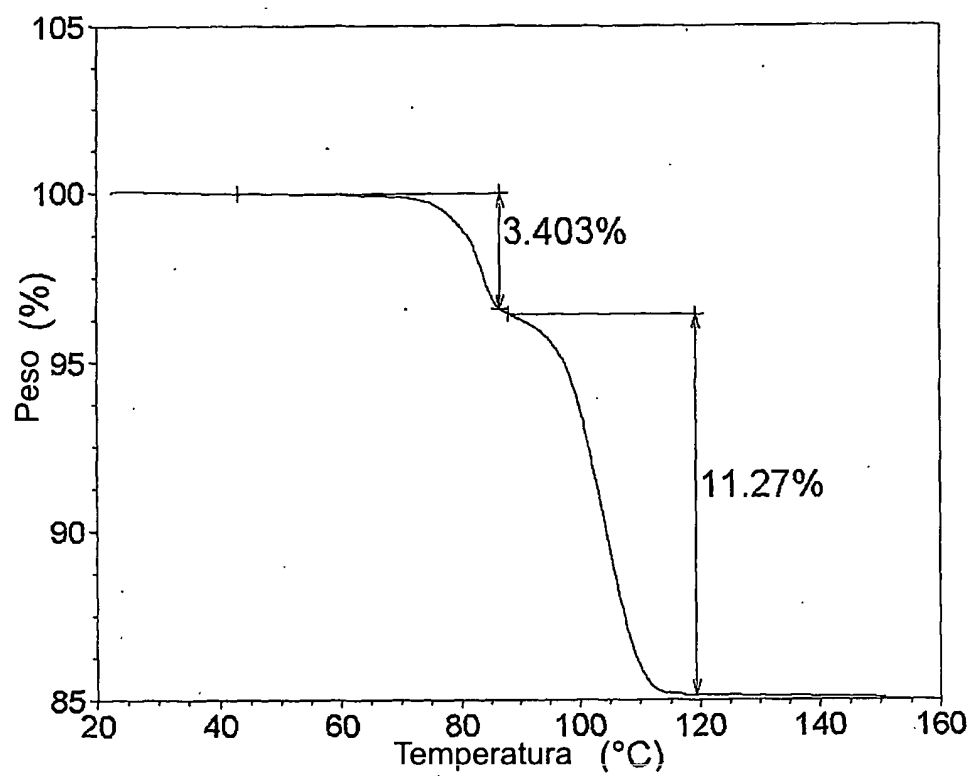
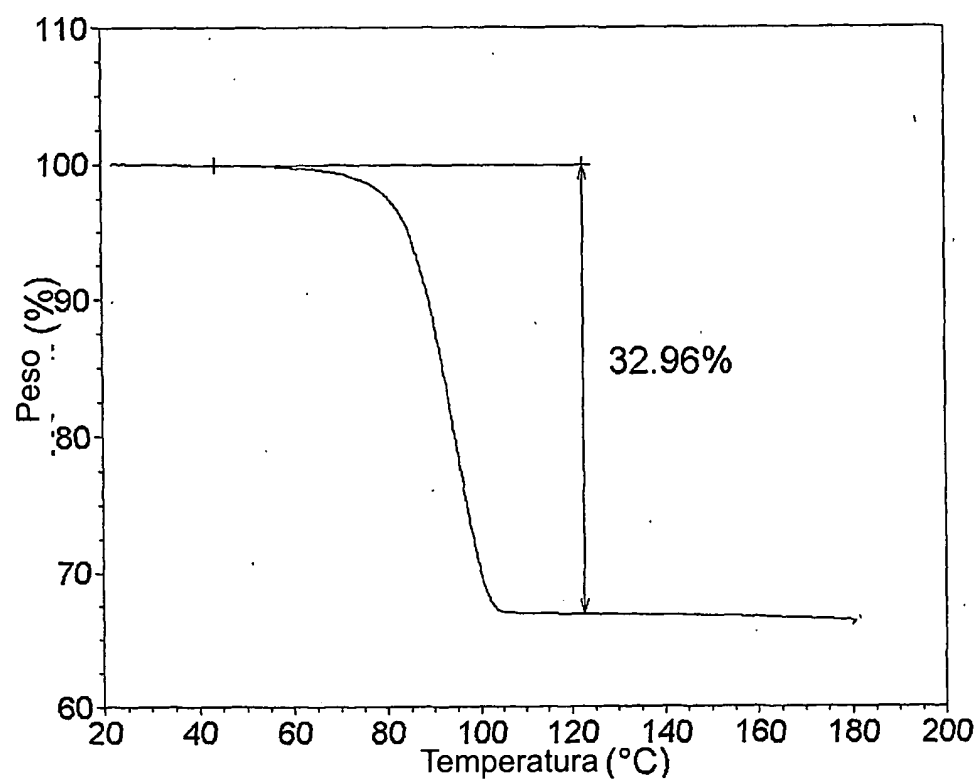
19. Método de acordo com a reivindicação 18, onde a dor é dor neuropática.

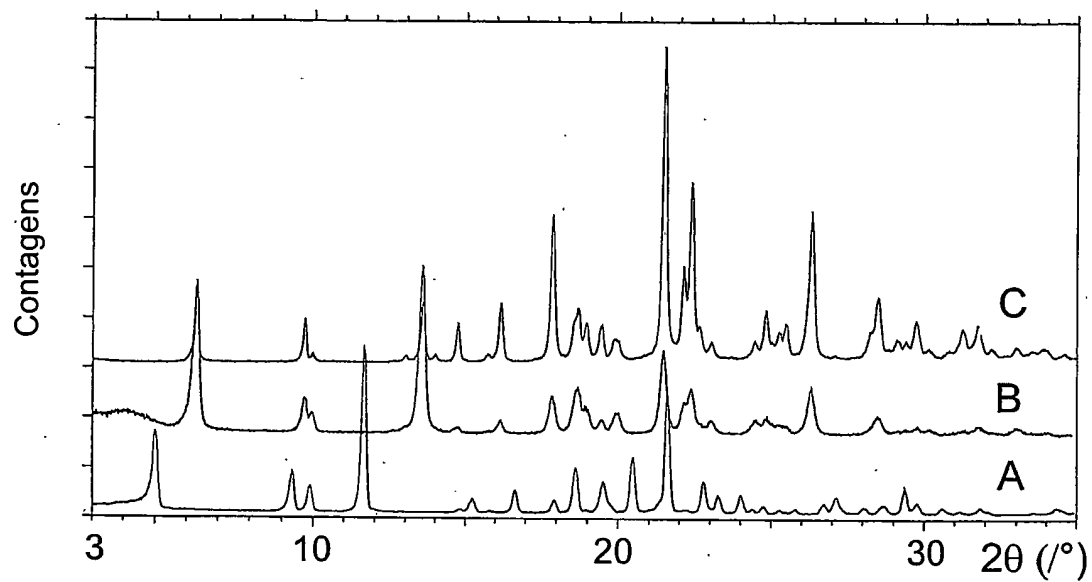
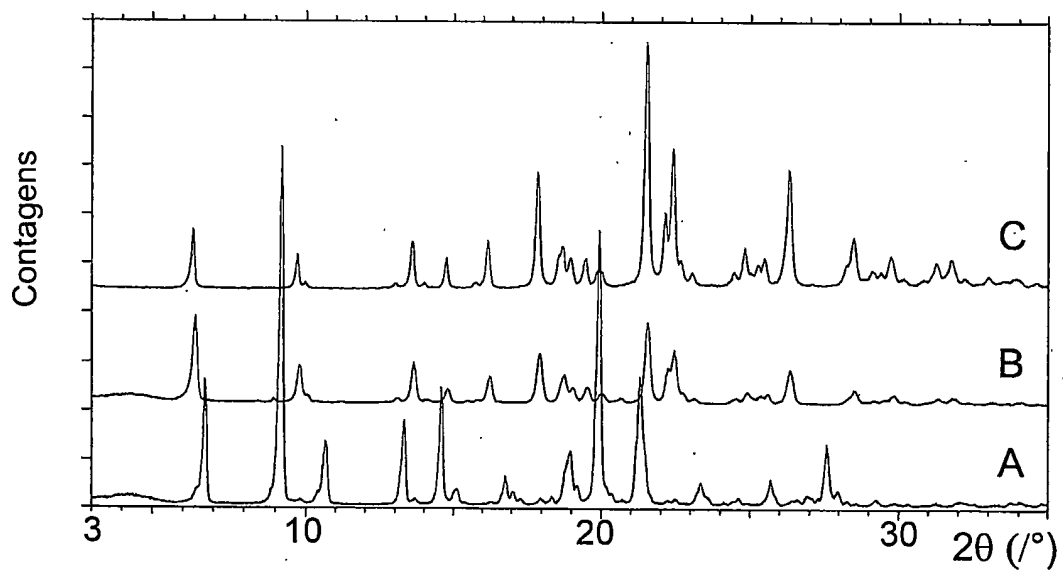
**Fig. 1****Fig. 2**

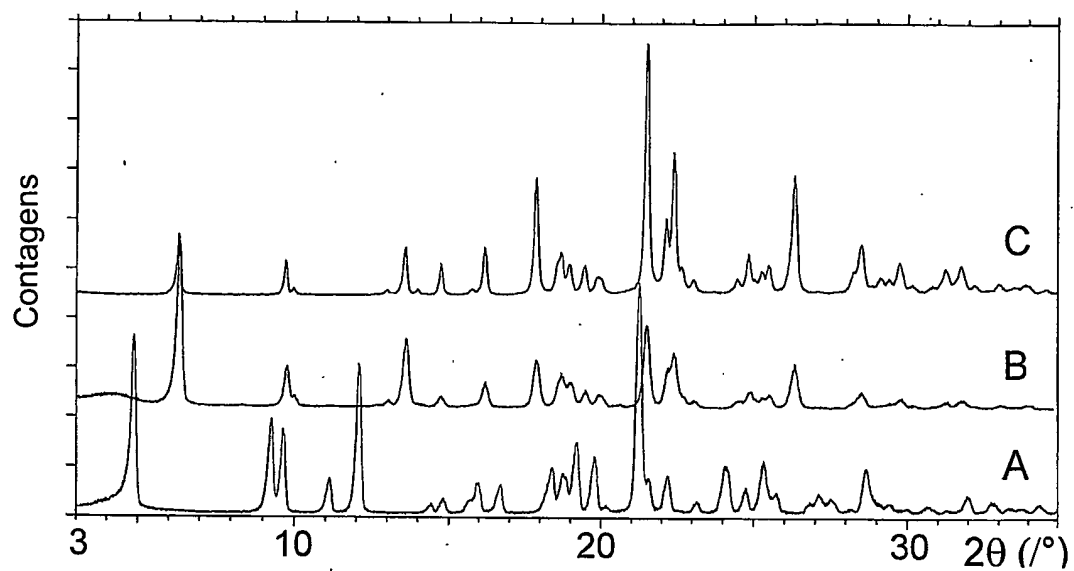
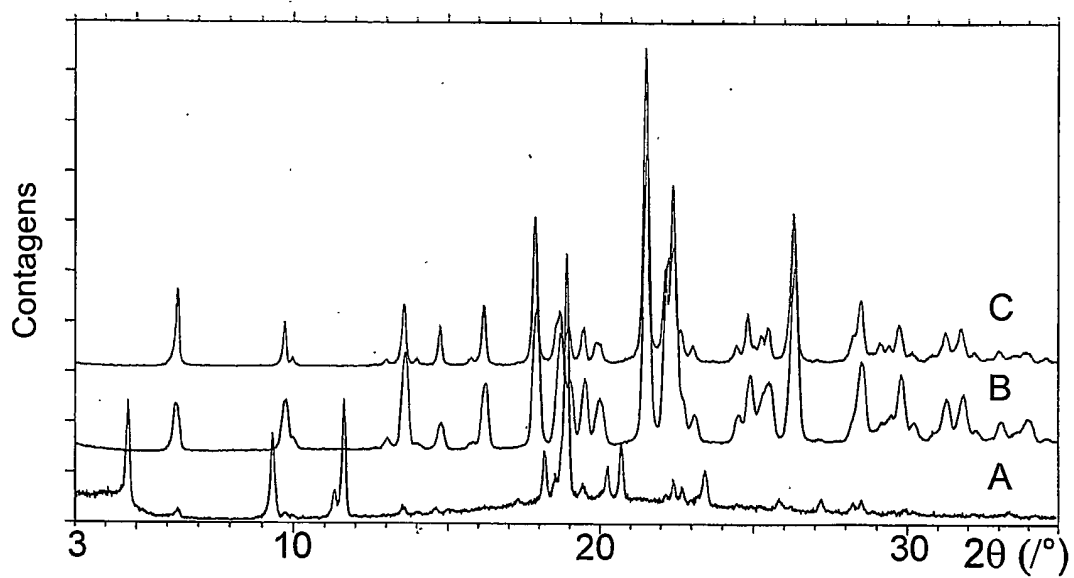
**Fig. 3****Fig. 4**

**Fig. 5****Fig. 6**

**Fig. 7****Fig. 8**

**Fig. 9****Fig. 10**

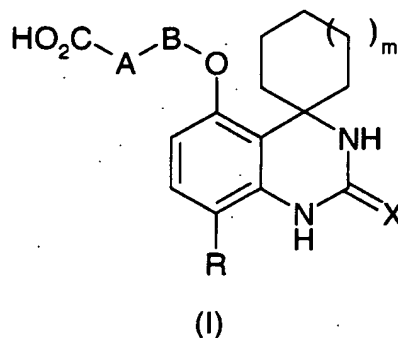
**Fig. 11****Fig. 12**

**Fig. 13****Fig. 14**

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS ESPIROCÍCLICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DOS MESMOS".

A invenção fornece compostos de fórmula (I):



5 onde:

m é 0, 1 ou 2;

X é O, S ou N-CN;

R é F, Cl ou CN;

10 A é um grupo C_{3-6} cicloalquilenos opcionalmente substituído com um grupo C_{1-4} alquil; e

B é uma ligação simples ou um grupo C_{1-2} alquilenos; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo ou pró-droga do mesmo.

15 Os compostos são inibidores de PDE7 e têm inúmeras aplicações terapêuticas, particularmente no tratamento da dor, especialmente dor neuropática.