



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

(21) PI 0721284-4 A2



(22) Data de Depósito: 14/12/2007
(43) Data da Publicação: 08/04/2014
(RPI 2257)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/04
C07D 405/04

(54) Título: COMPOSTOS ORGÂNICOS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 18/12/2006 US 60/870,499

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Christopher Adams, Gary Michael Ksander,
Julien Papillon, Qi-Ying Hu

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

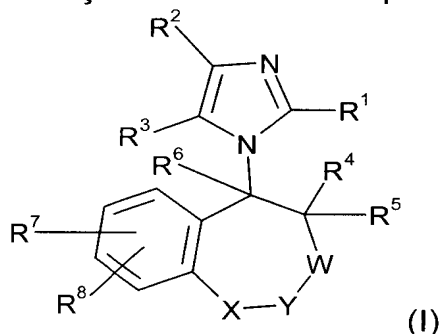
(86) Pedido Internacional: PCT US2007025556 de
14/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/076336de
26/06/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

A presente invenção refere-se a novos derivados de imidazol que são usados como inibidores de aldosterona sintase, bem como para tratamento de um distúrbio ou doença mediada por aldosterona sintase (CYP11B2) e/ou 11-beta-hidroxilase (CYP11B1).

A presente invenção fornece um composto de fórmula (I):



em que

R^1 é hidrogênio, halogênio, tiol, (C₃-C₇) cicloalquila, arila, heteroarila, ou (C₁-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₃-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

R^2 é hidrogênio, halogênio, (C₃-C₇) cicloalquila, arila, heteroarila, ou (C₁-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₃-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

R^3 é hidrogênio, metila, halogênio, ciano, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, (C₁-C₇) alquil-SO₂-, (C₁-C₇) alcóxi-SO₂-, sulfonamido, arila, heteroarila, H(R⁹ON=)C-, R¹⁰O(CH₂)_n-, R¹¹R¹²(R¹³O)C-, R¹⁴O-C(O)- ou R¹⁵-C(O)-, R¹⁶-C(O)-N(R¹⁷)-; ou

R^3 é (C_1-C_7) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de halogênio, mono-(C_1-C_7) alquilamino, di-(C_1-C_7) alquilamino; ou

R^2 e R^3 empregados juntos com os átomos de carbono aos
5 quais eles são ligados opcionalmente formam um anel de 5 - 9 membros;

R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio, ou (C_1-C_7) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C_1-C_7) alquila, halogênio, (C_1-C_7) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C_3-C_7) cicloalquila, (C_1-C_7) alquenila, (C_1-C_7) alquinila, amino, mono-(C_1-C_7)
10 alquilamino, di-(C_1-C_7) alquilamino, arila, heteroarila, (C_1-C_7) alquil-C(O)-O-, (C_1-C_7) alquil-C(O)-, (C_1-C_7) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila; ou

R^4 e R^5 empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados para opcionalmente formar um anel de 3 - 9 membros;

R^6 é hidrogênio, arila, heteroarila, ou (C_1-C_7) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C_1-C_7) alquila, halogênio, (C_1-C_7) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C_1-C_7) cicloalquila, (C_1-C_7) alquenila, (C_1-C_7) alquinila, amino, mono-(C_1-C_7) alquilamino, di-(C_1-C_7) alquilamino, arila, heteroarila, (C_1-C_7) alquil-C(O)-O-, (C_1-C_7) alquil-C(O)-, (C_1-C_7) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;
15
20

R^7 e R^8 são independentemente (C_1-C_7) alquila ou (C_3-C_7) cicloalquila, cada das quais é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C_1-C_7) alquila, halogênio, (C_1-C_7) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C_3-C_7) cicloalquila, (C_1-C_7) alquenila, (C_1-C_7) alquinila, amino, mono-(C_1-C_7) alquilamino, di-(C_1-C_7) alquilamino, arila, heteroarila, (C_1-C_7) alquil-C(O)-O-, (C_1-C_7) alquil-C(O)-, (C_1-C_7) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila; ou
25

R^7 e R^8 são independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, mono-(C_1-C_7) alquilamino, di-(C_1-C_7) alquilamino, arila, heteroarila, R^{18} -O-, R^{18} -S-, R^{19} -C(O)-, ou R^{19} -SO₂-;
30

n é 1, 2, 3, ou 4;

X é $-R^{20}R^{21}C-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(N-OR^{23})-$, $-C(NR^{23})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, ou uma ligação;

W é $-R^{20}R^{21}C-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NR^{22}-$, $-C(N-OR^{23})-$, $-C(NR^{23})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, ou uma ligação;

5 Y é $-R^{20}R^{21}C-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NR^{22}-$, $-C(N-OR^{23})-$, $-C(NR^{23})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, ou uma ligação; ou

X-Y é $-(R^{22})C=C(R^{22})-$

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , e R^{16} são independentemente hidrogênio, (C₃-C₇) cicloalquila, arila, heteroarila, ou (C₁-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₁-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

15 R^{14} é hidrogênio, (C₁-C₇) alquila, (C₃-C₇) cicloalquila, arila, heteroarila, ou (C₃-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₁-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

R^{15} é hidrogênio, (C₁-C₇) alquila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arilamino, diarilamino, aril-mono-(C₁-C₇) alquilamino;

25 R^{17} e R^{18} são independentemente hidrogênio, (C₁-C₇) alquila, arila, ou (C₁-C₄) haloalquila;

R^{19} é amino, hidróxi, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, (C₁-C₇) alcóxi, ou heterociclila de 5 - 9 membros;

30 R^{20} e R^{21} são independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, $R^{24}R^{25}N-$, (C₃-C₇) cicloalquila, arila, heteroarila, ou (C₁-C₇) alquila; as referidas arila e (C₁-C₇) alquila são opcionalmente substituídas por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) al-

cóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₁-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

- 5 R²², R²⁴, e R²⁵ são independentemente hidrogênio, arila, heteroarila, R²⁶-SO₂-, R²⁷-C(O)-, ou (C₁-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₁-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

 R²³, R²⁵, R²⁶ e R²⁷ são independentemente (C₁-C₇) alquila, arila, heteroarila ou (C₁-C₄) haloalquila;

- Com a condição de que (1) quando R⁴ e R⁵ forem hidrogênio e
15 X, Y, e W todos forem independentemente -CH₂-, ou uma ligação, então R³ não seja hidrogênio; (2) X, W, e Y não possam simultaneamente ser uma ligação; (3) quando X for -O-, então Y não seja -C(O)- e W não seja -C(O)-; (4) quando Y for -O-, então X não seja -C(O)- e W não seja -C(O)-; (5) quando W for -O-, então X não seja -C(O)- e Y não seja -C(O)-; (6) quando Y for
20 NR²², então X não seja uma ligação ou -C(O)- e/ou W não seja -C(O)-; (7) quando W for NR²², então X não seja uma ligação ou -C(O)- e/ou Y não seja -C(O)-; ou

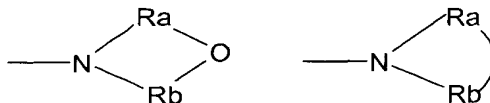
 um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

- 25 Em uma modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), em que

 R¹, R² e R⁶ são hidrogênio;

- R³ é hidrogênio, (C₁-C₇) alquenila, ciano, R¹⁴-O-C(O)-, (Ra)(Rb)N-C(O)-, ou (Ra)(Rb)N-C(O)-NH-, (C₆-C₁₀) arilóxi-(C₁-C₄) alquila, ou
30 (C₁-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, halogênio, (C₁-C₇) alquila, (C₁-C₇) alcóxi, (C₆-C₁₀) arilóxi, heterociclo de 5 - 7 membros, ou heteroarila de 5 - 7 membros;

em que R^{14} é hidrogênio, (C_1-C_7) alquênica, ciano, (C_6-C_{10}) arila, heteroarila de 5 - 9 membros, heterociclila de 3 - 9 membros, ou (C_1-C_7) alquila que é opcionalmente substituída por um a três substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, (C_1-C_7) alcóxi; Ra e Rb são independentemente
 5 hidrogênio, (C_3-C_7) cicloalquila, (C_6-C_{10}) aril- (C_1-C_4) alquila, (C_1-C_7) alquila, (C_6-C_{10}) arila, as referidas (C_1-C_7) alquila, (C_6-C_{10}) arila são opcionalmente substituídas por um a dois substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, ou (C_1-C_7) alquila; ou Ra e Rb empregados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel de 5 - 9 membros representado pelas seguintes estruturas:



R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, (C_1-C_7) alquila, (C_6-C_{10}) arila, (C_6-C_{10}) aril- (C_1-C_7) alquila; ou

R^4 e R^5 empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles ligam-se, formam um anel de 3 - 9 membros;

15 R^7 e R^8 são independentemente hidrogênio, (C_1-C_7) alcóxi, (C_1-C_7) alquila, nitro, ciano, halogênio, heteroarila de 5 - 7 membros, heterociclila de 5 - 7 membros, (C_3-C_7) cicloalquila, heterociclil- $C(O)-$ de 5 - 7 membros, (C_6-C_{10}) arila opcionalmente substituída por um a três substituintes selecionados de halogênio, ou $(Ra')(Rb')N-$, em que Ra' é hidrogênio, ou (C_1-C_7)
 20 alquila, Rb' é (C_1-C_7) alcanoíla, ou (C_1-C_7) alquil- SO_2- ; ou Ra' e Rb' empregados juntos com o nitrogênio ligado formam um anel de 5 - 7 membros;

X é uma ligação, e Y e W são independentemente uma ligação, - $(R^{20})(R^{21})C-$, - $C(O)-$, - $C(N-OR^{23})-$, - $S-$, - $SO-$, - SO_2- , - $O-$, - $N((C_1-C_4)$ alquil)-, - $N((C_1-C_4)$ alcóxi)-, - $N((C_6-C_{10})$ arilóxi)-, em que R^{20} e R^{21} são independentemente
 25 hidrogênio, hidróxi, halogênio, (C_1-C_7) alcóxi, (C_5-C_{10}) arila que é opcionalmente substituída por um a dois grupos (C_1-C_4) alcóxi; ou (C_1-C_7) alquila que é opcionalmente substituída por um a dois átomos de halogênio; ou R^{20} e R^{21} são $(Rc)(Rd)N-$, em que Rc e Rd são independentemente hidrogênio, (C_1-C_7) alquila, (C_3-C_7) cicloalquila, (C_6-C_{10}) aril- (C_1-C_4) alquila; R^{23}
 30 é (C_1-C_7) alquila, ou (C_6-C_{10}) arila; ou R^{20} e R^{21} empregados juntos com o

átomo de carbono ligado formam um cicloalquilideno de 3 - 7 membros;
 com a condição de que (1) quando R^4 e R^5 forem hidrogênio e X,
 Y, e W forem independentemente $-CH_2-$, ou uma ligação, então R^3 não seja
 hidrogênio; (2) X, W, e Y não possam simultaneamente ser uma ligação; (3)
 5 quando X for $-O-$ ou, então Y não seja $-C(O)-$ e W não seja $-C(O)-$; (4) quan-
 do Y for $-O-$, então X não seja $-C(O)-$ e W não seja $-C(O)-$; (5) quando W for
 $-O-$, então X não seja $-C(O)-$ e Y não seja $-C(O)-$; (6) quando Y for NR^{22} , en-
 tão X não seja uma ligação ou $-C(O)-$ e/ou W não seja $-C(O)-$; (7) quando W
 for NR^{22} , então X não seja uma ligação ou $-C(O)-$ e/ou Y não seja $-C(O)-$; ou
 10 um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou
 uma mistura de isômeros óticos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto
 de fórmula (I), em que R^1 , R^2 , R^6 e R^7 são hidrogênio; R^3 é (C_1-C_7) alquil-O-
 $C(O)-$, pirrolidina-carbonila, (C_1-C_4) alquila substituída por um ou dois substi-
 15 tuíntes selecionados de hidróxi, (C_1-C_4) alcóxi, halogênio; ou R^3 é $Ra'-NH-$
 $C(O)-$, em que Ra' é (C_6-C_{10}) aril- (C_1-C_4) alquila, ou (C_6-C_{10}) arila substituída
 por um ou dois átomos de halogênio; R^4 e R^5 são independentemente hidro-
 gênio, (C_1-C_7) alquila; R^7 e R^8 são independentemente hidrogênio, nitro, cia-
 no, (C_1-C_7) alcanoil-NH-, (C_1-C_7) alquila, halogênio, (C_1-C_7) alcóxi; X, Y e W
 20 são independentemente uma ligação, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(=N-O-(C_1-C_7))$ alquil-
 , $-CHF-$, $-CF_2-$, $-S-$, $-SO-$, ou $-O-$; ou um sal farmaceuticamente aceitável
 deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto
 de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são hidrogênio; R^3 é (C_1-C_4)
 25 alquil-O- $C(O)-$; R^8 é (C_1-C_7) alcanoil-NH-; X e Y são $-CH_2-$, W é uma ligação;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou
 uma mistura de isômeros óticos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto
 de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é (C_1-C_4) alqui-
 30 O- $C(O)-$; R^4 e R^5 são (C_1-C_4) alquila, X é $-CHF-$, Y é $-CH_2-$, W é uma ligação;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou
 uma mistura de isômeros óticos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é (C_1-C_4) alquil-O-C(O)-; R^4 e R^5 são (C_1-C_4) alquila, X é $-CH_2-$, Y e W são uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou
5 uma mistura de isômeros óticos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é $Ra'-NH-C(O)-$, em que Ra' é (C_6-C_{10}) aril- (C_1-C_4) alquila, ou (C_6-C_{10}) arila substituída por um ou dois átomos de halogênio; ou R^3 é (C_1-C_4) alquila substituída por um ou dois substituintes selecionados de hidróxi, (C_1-C_4) alcóxi; R^4 e R^5 são
10 (C_1-C_4) alquila, X é $-CHF-$, Y é $-CH_2-$, W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é (C_1-C_4) alquila substituída por um ou dois substituintes selecionados de hidróxi, halogênio; R^4 e R^5 são (C_1-C_4) alquila, X é $-CF_2-$, Y e W são uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.
15

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é (C_1-C_4) alquil-O-C(O)-; X, Y e W são $-CH_2-$; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.
20

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é hidrogênio, (C_1-C_4) alquenila, ou (C_1-C_4) alquila opcionalmente substituída por um ou dois grupos hidróxi ou átomos de halogênio; R^4 e R^5 são (C_1-C_4) alquila; X é $-C(O)-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-C(=N-(C_1-C_4)$ alcóxi)-, ou $-(R^{20})(R^{21})C-$, em que R^{20} e R^{21} são independentemente hidrogênio, hidróxi, (C_1-C_4) alquila, (C_1-C_4) alcóxi, ou (C_5-C_7) arila substituída por um a dois grupos (C_1-C_4) alcóxi; Y é $-CH_2-$,
25 ou uma ligação; W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.
30

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é (C_1 - C_4) alquil-O-C(O)-, ou R_x -NH-, em que R_x é (C_3 - C_7) cicloalquil-NH-, ou heterociclila de 5 - 7 membros; R^8 é ciano, heteroarila de 5 - 7 membros, (C_3 - C_7) cicloalquila, heterocicilil-C(O)- de 5 - 7 membros, ou (C_6 - C_7) arila substituída por um a dois átomos de halogênio; R^8 é (Ra')(Rb')N-, em que Ra' é (C_1 - C_4) alquila, hidrogênio, Rb' é (C_1 - C_4) alquil-SO₂-; X e Y são -CH₂-, W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é CH₃-O-C(O)-; R^4 e R^5 são (C_1 - C_4) alquila; X é -(R^{20})CH-, onde R^{20} é Rc-NH-, ou (C_6 - C_7) arila opcionalmente substituída por um a dois grupos (C_1 - C_4) alcóxi, em que Rc é (C_5 - C_7) aril-(C_1 - C_4) alquila; Y é -CH₂-; W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é (C_6 - C_7) arilóxi-(C_1 - C_4) alquil-; X é -CH₂-, Y é -S-, W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^6 e R^7 são hidrogênio; R^3 é CH₃-O-C(O)-, heterocicilil-O-C(O)- de 5 - 7 membros, (C_1 - C_4) alquenila, (C_1 - C_4) alquila opcionalmente substituída por um a dois grupos hidróxi ou grupos (C_1 - C_4) alcóxi; R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, (C_1 - C_4) alquila, ou (C_6 - C_7) arila; R_8 é hidrogênio, halogênio, ou ciano; X é -(R^{20})(R^{21})C-, em que R^{20} e R^{21} são independentemente hidrogênio, ou (C_1 - C_4) alquila; Y e W são uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I), em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é hidrogênio,

ou (C₁-C₄) alquila opcionalmente substituída por um ou dois grupos hidróxi ou átomos de halogênio; R⁴ e R⁵ são (C₁-C₄) alquila; X é -C(O)-, -O-, ou - (R²⁰)(R²¹)C-, em que R²⁰ e R²¹ são independentemente hidrogênio, (C₁-C₄) alquila; Y e W são uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

Para os propósitos de interpretar esta especificação, as seguintes definições aplicar-se-ão e quando apropriado, os termos usados no singular também incluirão o plural e vice-versa.

Como usado aqui, o termo "alquila" refere-se a uma porção de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada totalmente saturada. Preferivelmente a alquila compreende 1 a 20 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono, ou 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquila incluem, porém não são limitados a, metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila, *n*-butila, *sec*-butila, *iso*-butila, *terc*-butila, *n*-pentila, isopentila, neopentila, *n*-hexila, 3-metilhexila, 2,2- dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, *n*-heptila, *n*-octila, *n*-nonila, *n*- decila e similares. Quando um grupo alquila inclui uma ou mais ligações insaturadas, ele pode ser referido como um grupo alquenila (ligação dupla) ou alquinila (ligação tripla).

O termo "arila" refere-se a grupos hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos tendo 6 - 20 átomos de carbono na porção de anel. Preferivelmente, a arila é uma (C₆-C₁₀) arila. Exemplos não limitantes incluem fenila, bifenila, naftila ou tetraidronaftila, cada das quais pode opcionalmente ser substituída por 1 - 4 substituintes, tais como alquila, trifluorometila, cicloalquila, halogênio, hidróxi, alcóxi, acila, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carbóxi, alquil-O-C(O)-, carbamoila, alquil-S(O)-, sulfonila, sulfonamido, heterociclila e similares, em que R é independentemente hidrogênio, alquila, arila, heteroarila, aril-alquil-, heteroaril-alquil- e similares.

Além disso, o termo "arila" como usado aqui, refere-se a um substituinte aromático que pode ser um anel aromático único, ou anéis aromáticos múltiplos que são fundidos juntos, ligados covalentemente, ou liga-

dos a um grupo comum tal como uma porção de metileno ou etileno. O grupo de ligação comum também pode ser uma carbonila como em benzofenona ou oxigênio como em difeniléter ou nitrogênio como em difenilamina.

Como usado aqui, o termo "alcóxi" refere-se a alquil-O-, em que alquila é definida como aqui acima. Exemplos representativos de alcóxi incluem, porém não são limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, 2-propóxi, butóxi, *terc*-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, ciclopropilóxi-, cicloexilóxi- e similares. Preferivelmente, grupos alcóxi têm cerca de 1 - 7, mais preferivelmente cerca de 1 - 4 carbonos.

Como usado aqui, o termo "acila" refere-se a um grupo R-C(O)- de 1 a 10 átomos de carbono de uma configuração linear, ramificada, ou cíclica ou uma combinação destas, ligado à estrutura origem através da funcionalidade de carbonila. Tal grupo pode ser saturado ou insaturado, e alifático ou aromático. Preferivelmente, R no resíduo de acila é alquila, ou alcóxi, ou arila, ou heteroarila. Também preferivelmente, um ou mais carbonos no resíduo de acila podem ser substituídos por nitrogênio, oxigênio ou enxofre contanto que o ponto de ligação à origem permaneça na carbonila. Exemplos incluem porém não são limitados a, acetila, benzoíla, propionila, isobutirila, t-butoxicarbonila, benziloxicarbonila e similares. Acila inferior refere-se à acila contendo um a quatro carbonos.

Como usado aqui, o termo "acilamino" refere-se a acil-NH-, em que "acila" é definida aqui.

Como usado aqui, o termo "alcanoíla" refere-se a alquil-C(O)-, em que alquila é definida aqui.

Como usado aqui, o termo "carbamoíla" refere-se a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aril-alquil-NHC(O)-, alquil(aril-alquil)-NC(O)- e similares.

Como usado aqui, o termo "sulfonila" refere-se a R-SO₂-, em que R é hidrogênio, alquila, arila, heteroarila, aril-alquila, heteroaril-alquila, aril-O-, heteroaril-O-, alcóxi, arilóxi, cicloalquila, ou heterociclila.

Como usado aqui, o termo "sulfonamido" refere-se a alquil-

S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aril-alquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaril-alquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aril-alquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-alquil-S(O)₂-N(alquil)- e similares.

5 Como usado aqui, o termo "heterociclila" ou "heterociclo" refere-se a um grupo cíclico, aromático ou não aromático, totalmente saturado ou insaturado opcionalmente substituído, por exemplo, que é um sistema de anel de 4 a 7 membros monocíclicos, 7 a 12 membros bicíclicos ou 10 a 15 membros tricíclicos, que tem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico con-
10 tendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de átomos de nitrogênio, átomos de oxigênio e átomos de enxofre, onde os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem também opcionalmente ser oxidados. O grupo heterocíclico pode ser ligado a um heteroátomo ou um átomo
15 de carbono.

 Grupos heterocíclicos monocíclicos exemplares incluem pirrolidinila, pirrolila, pirazolila, oxetanila, pirazolinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, triazolila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, furila, tetraidrofurila,
20 tienila, oxadiazolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 4-piperidonila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tetraidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, tiamorfolinila sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano e tetraidro-1,1-dioxotienila, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ila e similares.

25 Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplares incluem indolila, diidroidolila, benzotiazolila, benzoxazinila, benzoxazolila, benzotienila, benzotiazinila, quinuclidinila, quinolinila, tetraidroquinolinila, decaidroquinolinila, isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila, decaidroisoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofurila, cromonila, cumarinila, benzopiranila,
30 cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridinila (tal como furo[2,3-c]piridinila, furo[3,2-b]-piridinila] ou furo[2,3-b]piridinila), diidroisoindolila, 1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-ila, diidroquinazolinila (tal como 3,4-diidro-4-

oxo-quinazolinila), ftalazinila e similares.

Grupos heterocíclicos tricíclicos exemplares incluem carbazolila, dibenzoazepinila, ditienoazepinila, benzindolila, fenantrolinila, acridinila, fenantridinila, fenoxazinila, fenotiazinila, xantenila, carbolinila e similares.

5 O termo "heterociclila" também refere-se a grupos heterocíclicos como definidos aqui substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dos grupos consistindo no seguinte:

- (a) alquila;
- (b) hidróxi (ou hidróxi protegido);
- 10 (c) halo;
- (d) oxo, isto é, =O;
- (e) amino, alquilamino ou dialquilamino;
- (f) alcóxi;
- (g) cicloalquila;
- 15 (h) carbóxi;
- (i) heterocicloóxi, em que heterocicloóxi denota um grupo heterocíclico ligado através de uma ponte de oxigênio;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- 20 (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoíla ou sulfonamido;
- (o) arila;
- (p) alquil-C(O)-O-;
- 25 (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) arilóxi;
- (t) alquil-S-;
- (u) formila, isto é, HC(O)-;
- 30 (v) carbamoíla;
- (w) aril-alquil-; e
- (x) arila substituída com alquila, cicloalquila, alcóxi, hidróxi, ami-

no, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino ou halogênio.

Como usado aqui, o termo "cicloalquila" refere-se a grupos hidrocarbonetos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos saturados ou insaturados opcionalmente substituídos de 3 - 12 átomos de carbono, cada um dos
 5 quais pode ser substituído por um ou mais substituintes, tais como alquila, halo, oxo, hidróxi, alcóxi, alquil-C(O)-, acilamino, carbamoíla, alquil-NH-, (alquil)₂N-, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carbóxi, alquil-O-C(O)-, sulfonila, sulfonamido, sulfamoíla, heterociclila e similares. Grupos hidrocarbonetos monocíclicos exemplares incluem, porém não são limitados a, ciclopropila, ciclobuti-
 10 la, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila e cicloexenila e similares. Grupos hidrocarbonetos bicíclicos exemplares incluem bornila, indila, hexaidroindila, tetraidronaftila, decaidronaftila, biciclo[2.1.1]hexila, biciclo[2.2.1]heptila, biciclo[2.2.1]heptenila, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptila, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptila, biciclo[2.2.2]octila e similares. Grupos hidrocar-
 15 bonetos tricíclicos exemplares incluem adamantila e similares.

Como usado aqui, o termo "sulfamoíla" refere-se a H₂NS(O)₂-, alquil-NHS(O)₂-, (alquil)₂NS(O)₂-, aril-NHS(O)₂-, alquil(aril)-NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, aralquil-NHS(O)₂-, heteroaralquil-NHS(O)₂- e similares.

20 Como usado aqui, o termo "arilóxi" refere-se tanto a um grupo -O-arila quanto a -O-heteroarila, em que a arila e heteroarila são definidas aqui.

Como usado aqui, o termo "heteroarila" refere-se a um sistema de anel monocíclico ou bicíclico ou policíclico fundido de 5 - 14 membros,
 25 tendo 1 a 8 heteroátomos selecionados de N, O ou S. Preferivelmente, a heteroarila é um sistema de anel de 5 - 10 membros. Grupos heteroarila típicos incluem 2- ou 3-tienila, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-pirrolila, 2-, 4-, ou 5-imidazolila, 3-, 4-, ou 5-pirazolila, 2-, 4-, ou 5-tiazolila, 3-, 4-, ou 5-isotiazolila, 2-, 4-, ou 5-oxazolila, 3-, 4-, ou 5-isoxazolila, 3- ou 5-1,2,4-
 30 triazolila, 4- ou 5-1,2, 3-triazolila, tetrazolila, 2-, 3-, ou 4-piridila, 3- ou 4-piridazinila, 3-, 4-, ou 5-pirazinila, 2-pirazinila, 2-, 4-, ou 5-pirimidinila.

O termo "heteroarila" também refere-se a um grupo em que um

anel heteroaromático é fundido a um ou mais anéis de arila, cicloalifático, ou heterociclila, onde o radical ou ponto de ligação é no anel heteroaromático. Exemplos não limitantes incluem porém não são limitados a 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, ou 8- indolizínica, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-isoindolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-indolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-indazolila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8- purínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ou 9-quinolizínica, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-quinolínica, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-isoquinolínica, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-ftalazínica, 2-, 3-, 4-, 5-, ou 6-naftiridínica, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, ou 8-quinazolinica, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-cinolinica, 2-, 4-, 6-, ou 7-pteridínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-4aH carbazolinica, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-carbazolinica, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9-carbolínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10-fenantridínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9-acridínica, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9-perimidínica, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, ou 10-fenatrolínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ou 9-fenazínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10-fenotiazínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10-fenoxazínica, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10- benzisquinolinica, 2-, 3-, 4-, ou tieno[2,3-b]furanica, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, ou 11 - 7H-pirazino[2,3-c]carbazolinica, 2-, 3-, 5-, 6-, ou 7-2H- furo[3,2-b]-piranica, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, ou 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazínica, 1-, 3-, ou 5 - 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolinica, 2-, 4-, ou 5-4H-imidazo[4,5-d] tiazolinica, 3-, 5-, ou 8-pirazino[2,3-d]piridazínica, 2-, 3-, 5-, ou 6- imidazo[2,1-b] tiazolinica, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, ou 9-furo[3,4-c]cinolinica, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, ou 11 - 4H-pirido[2,3-c]carbazolinica, 2-, 3-, 6-, ou 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínica, 7-benzo[b]tienica, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzoxazolinica, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzimidazolinica, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzotiazolinica, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9- benzoxapínica, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-benzoxazínica, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, ou 11-1H-pirrólo[1,2-b][2]benzazapínica. Grupos heteroarila fundidos típicos incluem, porém não são limitados a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-quinolinica, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-isoquinolinica, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-indolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzo[b]tienica, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzoxazolinica, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzimidazolinica, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzotiazolinica.

Um grupo heteroarila pode ser mono-, bi-, tri-, ou policíclico, preferivelmente mono-, bi-, ou tricíclico, mais preferivelmente mono- ou bicíclico.

Como usado aqui, o termo "halogênio" ou "halo" refere-se a fluoro, cloro, bromo, e iodo.

Como usado aqui, o termo "haloalquila" refere-se a uma alquila como definida aqui, que é substituída por um ou mais grupos halo como definido aqui. Preferivelmente a haloalquila pode ser monohaloalquila, dihaloalquila ou polihaloalquila incluindo perhaloalquila. Uma monohaloalquila pode ter um iodo, bromo, cloro ou fluoro dentro do grupo alquila. Grupos dihaloalquila e polihaloalquila podem ter dois ou mais dos mesmos átomos de halo ou uma combinação de diferentes grupos halo dentro da alquila. Preferivelmente, a polihaloalquila contém até 12, 10, ou 8, ou 6, ou 4, ou 3, ou 2 grupos halo. Exemplos não limitantes de haloalquila incluem fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, pentafluoroetila, heptafluoropropila, difluoroclorometila, diclorofluorometila, difluoroetila, difluoropropila, dicloroetila e dicloropropila. Uma perhaloalquila refere-se a uma alquila tendo todos os átomos de hidrogênio substituídos com átomos de halo.

Como usado aqui, o termo "isômeros" refere-se a diferentes compostos que têm a mesma fórmula molecular, porém diferem-se na disposição e configuração dos átomos. Também como usado aqui, o termo "um isômero ótico" ou "um estereoisômero" refere-se a quaisquer das várias configurações estereoisoméricas que podem existir para um determinado composto da presente invenção e inclui isômeros geométricos. Entende-se que um substituinte pode ser ligado a um centro quiral de um átomo de carbono. Portanto, a invenção inclui enantiômeros, diastereômeros ou racematos do composto. "Enantiômeros" são um par de estereoisômeros que são imagens refletidas não sobreponíveis um do outro. Uma mistura de 1:1 de um par de enantiômeros é uma mistura "racêmica". O termo é usado para designar uma mistura racêmica onde apropriado. "Diastereoisômeros" são estereoisômeros que têm pelo menos dois átomos assimétricos, porém que não são imagens refletidas um do outro. A estereoquímica absoluta é especificada de acordo com o sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Quando um composto for um enantiômero puro a estereoquímica em cada carbono quiral poderá ser es-

pecificada por *R* ou *S*. Compostos resolvidos cuja configuração absoluta é desconhecida podem ser designados (+) ou (-) dependendo da direção (dextro- ou levorrotatório) em que eles giram a luz polarizada plana no comprimento de onda da linha D de sódio. Certos compostos descritos aqui contêm
5 um ou mais centros assimétricos e podem desse modo dar origem a enantiômeros, diastereômeros, e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- ou (*S*)-. A presente invenção destina-se a incluir todos os tais possíveis isômeros, incluindo misturas racêmicas, formas opticamente puras e misturas de intermediários. Isômeros (*R*)- e (*S*)- opticamente ativos podem ser preparados usando
10 sintons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais. Se o composto contiver uma ligação dupla, o substituinte poderá ter configuração *E* ou *Z*. Se o composto contiver uma cicloalquila dissubstituída, o substituinte de cicloalquila poderá ter uma configuração *cis* ou *trans*. Todas
15 as formas tautoméricas são também pretendidas ser incluídas.

Como usado aqui, o termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a sais que retêm a eficácia biológica e propriedades dos compostos desta invenção e, que não são biologicamente ou de outra maneira indesejáveis. Em muitos casos, os compostos da presente invenção são capazes
20 de formar sais de ácido e/ou base por virtude da presença de grupos amino e/ou carboxila ou grupos similares a eles. Sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos dos quais sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido
25 nítrico, ácido fosfórico, e similares. Ácidos orgânicos de cujos sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico,
30 ácido *p*-toluenossulfônico, ácido salicílico, e similares. Sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas. Bases inorgânicas das quais sais podem ser derivados

incluem, por exemplo, sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio, e similares; particularmente preferidos são os sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio. Bases orgânicas das quais sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias, e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, resinas de permuta de íon básicas, e similares, especificamente tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, e etanolamina. Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados de um composto origem, uma porção básica ou ácida, por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados por reação de formas de ácido livre desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base apropriada (tal como hidróxido de Na, Ca, Mg, ou K, carbonato, bicarbonato, ou similares), ou por reação de formas de base livre desses compostos com uma quantidade estequiométrica do ácido apropriado. Tais reações são tipicamente realizadas em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois. Geralmente, meios não aquosos tipo éter, acetato de etila, etanol, isopropanol, ou acetonitrilo são preferidos, onde praticáveis. Listas de sais adequados adicionais podem ser encontradas, por exemplo, em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985), que é aqui incorporado por referência.

Como usado aqui, o termo "veículo farmacologicamente aceitável" inclui qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, tensoativos, antioxidantes, preservativos (por exemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotônicos, agentes de retardo de absorção, sais, preservativos, fármacos, estabilizantes de fármaco, aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubrificantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, tinturas, tais como materiais e combinações destes, como seria conhecido por alguém versado na técnica (veja, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329, incorporado aqui por referência). Exceto na medida em que qualquer veículo convencional é incompatível com o ingrediente ativo, seu

uso nas composições terapêuticas ou farmacêuticas é contemplado.

O termo "uma quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto da presente invenção refere-se a uma quantidade do composto da presente invenção que evocará a resposta biológica ou médica de um indivíduo, por exemplo, redução ou inibição de uma enzima ou uma atividade de proteína, ou sintomas de melhora, condições de alívio, progressão da doença lenta ou retardada, ou prevenção de uma doença, etc. Em uma modalidade não limitante, o termo "uma quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade do composto da presente invenção que, quando administrada a um indivíduo, é eficaz para (1) pelo menos parcialmente aliviar, inibir, prevenir e/ou melhorar uma condição, ou um distúrbio ou uma doença (i) mediada por aldosterona sintase, ou (ii) associada com atividade de aldosterona sintase, ou (iii) caracterizada por atividade de aldosterona sintase anormal; ou (2) reduzir ou inibir a atividade de aldosterona sintase; ou (3) reduzir ou inibir a expressão de aldosterona sintase. Em outra modalidade não limitante, o termo "uma quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade do composto da presente invenção que, quando administrada a uma célula, ou um tecido, ou um material biológico não celular, ou um meio, é eficaz para pelo menos parcialmente reduzir ou inibir a atividade de aldosterona sintase; ou pelo menos parcialmente reduzir ou inibir a expressão de aldosterona sintase.

Como usado aqui, o termo "indivíduo" refere-se a um animal. Preferivelmente, o animal é um mamífero. Um indivíduo também refere-se a por exemplo, primatas (por exemplo, humanos), vacas, ovelha, cabras, cavalos, cachorros, gatos, coelhos, ratos, camundongos, peixe, pássaros e similares. Em uma modalidade preferida, o indivíduo é um humano.

Como usado aqui, o termo "um distúrbio" ou "uma doença" refere-se a qualquer distúrbio ou anormalidade de função; um estado mental ou físico mórbido. Veja *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, (W.B. Saunders Co. 27^a ed. 1988).

Como usado aqui, o termo "inibição" ou "inibir" refere-se à redução ou supressão de uma determinada condição, sintoma, ou distúrbio, ou

doença, ou uma significativa diminuição na atividade de referência de um processo ou atividade biológica. Preferivelmente, a condição ou sintoma ou distúrbio ou doença é mediada por atividade de aldosterona sintase. Mais preferivelmente, a condição ou sintoma ou distúrbio ou doença é associada com a atividade de aldosterona sintase anormal ou a atividade biológica anormal de aldosterona sintase, ou a condição ou sintoma ou distúrbio ou doença é associada com a expressão anormal de aldosterona sintase.

Como usado aqui, o termo "tratar" ou "tratamento" de qualquer doença ou distúrbio refere-se em uma modalidade, à melhora da doença ou distúrbio (isto é, interrupção ou redução do desenvolvimento da doença ou pelo menos um dos sintomas clínicos desta). Em outra modalidade "tratar" ou "tratamento" refere-se à melhora de pelo menos um parâmetro físico, que pode não ser perceptível pelo paciente. Em ainda outra modalidade, "tratar" ou "tratamento" refere-se à modulação da doença ou distúrbio, fisicamente, (por exemplo, estabilização de um sintoma perceptível), fisiologicamente, (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico), ou ambos. Em ainda outra modalidade, "tratar" ou "tratamento" refere-se à prevenção ou retardo do início ou desenvolvimento ou progressão da doença ou distúrbio.

Como usado aqui, o termo "anormal" refere-se a uma atividade ou aspecto que se difere de uma atividade ou aspecto normal.

Como usado aqui, o termo "atividade anormal" refere-se a uma atividade que se difere da atividade da proteína ou gene nativo ou tipo selvagem, ou que se difere da atividade do gene ou proteína em um indivíduo sadio. A atividade anormal pode ser mais forte ou mais fraca do que a atividade normal. Em uma modalidade, a "atividade anormal" inclui a (super- ou sub-) produção anormal de mRNA transcrito de um gene. Em outra modalidade, a "atividade anormal" inclui a (super- ou sub-) produção anormal de polipeptídeo de um gene. Em outra modalidade, a atividade anormal refere-se a um nível de um mRNA ou polipeptídeo que é diferente de um nível normal do referido mRNA ou polipeptídeo em cerca de 15%, cerca de 25%, cerca de 35%, cerca de 50%, cerca de 65%, cerca de 85%, cerca de 100% ou maior. Preferivelmente, o nível anormal do mRNA ou polipeptídeo pode

ser maior ou menor do que o nível normal do referido mRNA ou polipeptídeo. Ainda em outra modalidade, a atividade anormal refere-se à atividade funcional de uma proteína que é diferente de uma atividade normal da proteína tipo selvagem. Preferivelmente, a atividade anormal pode ser mais forte ou
5 mais fraca do que a atividade normal. Preferivelmente, a atividade anormal é devido às mutações no gene correspondente, e as mutações podem ser na região codificante do gene ou regiões não codificantes tais como regiões promotoras transcrpcionais. As mutações podem ser substituições, deleções, inserções.

10 Como usado aqui, os termos "um," "uma," "o/a" e termos similares usados no contexto da presente invenção (especialmente no contexto das reivindicações) devem ser construídos para abranger tanto o singular quanto plural a menos que de outra maneira indicado aqui ou claramente
15 contradito pelo contexto. Recitação de faixas de valores inclusos destina-se meramente a servir como um método de taquigrafia de referência individualmente a cada valor separado incluso na faixa. A menos que de outra maneira indicado aqui, cada valor individual é incorporado na especificação como se ele fosse individualmente recitado aqui. Todos os métodos descritos aqui podem ser realizados em qualquer ordem adequada a menos que
20 de outra maneira indicado aqui ou de outra maneira claramente contradito pelo contexto. O uso de qualquer e todos os exemplos, ou linguagem exemplar (por exemplo "tal como") fornecido aqui é pretendido meramente melhor ilustrar a invenção e não propor uma limitação do escopo da invenção de outra maneira reivindicada. Nenhuma linguagem na especificação deve ser
25 construída como indicando qualquer elemento não reivindicado essencial para a prática da invenção.

Qualquer átomo de carbono assimétrico nos compostos da presente invenção pode estar presente na configuração (*R*), (*S*) ou (*R,S*), preferivelmente na configuração (*R*) ou (*S*). Substituintes em átomos com ligações insaturadas podem, se possível, estar presentes em forma *cis*-(*Z*) ou
30 *trans*-(*E*). Portanto, os compostos da presente invenção podem ser na forma de um dos possíveis isômeros ou misturas destes, por exemplo, como isô-

meros (*cis* ou *trans*) geométricos substancialmente puros, diastereômeros, isômeros óticos (antípodas), racematos ou misturas destes.

Quaisquer misturas resultantes de isômeros podem ser separadas com base nas diferenças físicoquímicas dos constituintes, nos isômeros geométricos puros ou óticos, diastereômeros, racematos, por exemplo, por
5 cromatografia e/ou cristalização fracional.

Quaisquer racematos resultantes de produtos finais ou intermediários podem ser resolvidos nas antípodas óticas por métodos conhecidos, por exemplo, por separação dos sais diastereoméricos destes, obtidos com
10 uma base ou ácido oticamente ativo, e liberação do composto ácido ou básico oticamente ativo. Em particular, a porção imidazolila pode desse modo ser empregada para resolver os compostos da presente invenção em suas antípodas óticas, por exemplo, por cristalização fracional de um sal formado com um ácido oticamente ativo, por exemplo, ácido tartárico, ácido
15 dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico ou ácido canfor-10-sulfônico. Produtos racêmicos podem também ser resolvidos por cromatografia quiral, por exemplo, cromatografia líquida de pressão elevada (HPLC) usando um adsorvente quiral.

20 Finalmente, compostos da presente invenção são obtidos na forma livre, como um sal destes, ou como derivados de profármaco destes.

Quando um grupo básico estiver presente nos compostos da presente invenção, os compostos poderão ser convertidos em sais de adição de ácido destes, em particular, sais de adição de ácido com a porção imidazolila da estrutura, preferivelmente sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Estes são formados, com ácidos inorgânicos ou ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos adequados incluem porém não são limitados a, ácido hidrolórico, ácido sulfúrico, um ácido fosfórico ou hidrohálico. Ácidos orgânicos adequados incluem porém não são limitados a, ácidos carboxílicos, tais como
25 ácidos (C_1 - C_4)alcanocarboxílicos que, por exemplo, são não substituídos ou substituídos por halogênio, por exemplo, ácido acético, tais como ácidos dicarboxílico, por exemplo, oxalic, succinic, maléico ou ácido fumárico, tais
30

como ácidos hidroxicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tais como aminoácidos, por exemplo, ácido aspártico ou glutâmico, ácidos sulfônicos orgânicos, tais como ácidos (C₁-C₄)alquilsulfônicos, por exemplo, ácido metanossulfônico; ou
5 ácidos arilsulfônicos que são não substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio. Preferidos são sais formados com ácido hidrocloreto, ácido metanossulfônico e ácido maléico.

Quando um grupo ácido estiver presente nos compostos da presente invenção, os compostos poderão ser convertidos em sais com bases farmacologicamente aceitáveis. Tais sais incluem sais de metal de álcali,
10 como sais de sódio, lítio e potássio; sais de metal alcalino terroso, como sais de cálcio e magnésio; sais de amônio com bases orgânicas, por exemplo, sais de trimetilamina, sais de dietilamina, sais de *tris*(hidroximetil)metilamina, sais de dicitcloexilamina e sais de *N*-metil-*D*-glucamina; sais com aminoácidos como arginina, lisina e similares. Sais podem ser formados usando métodos convencionais, vantajosamente na presença de um solvente etéreo ou
15 alcoólico, tal como um álcool inferior. A partir das soluções deste, os sais podem ser precipitados com éteres, por exemplo, éter dietílico. Sais resultantes podem ser convertidos nos compostos livres por tratamento com ácidos. Estes ou outros sais podem também ser usados para purificação dos compostos obtidos.
20

Quando tanto um grupo básico quanto um grupo ácido estiverem presentes na mesma molécula, os compostos da presente invenção poderão também formar sais internos.

25 A presente invenção também fornece profármacos dos compostos da presente invenção que se convertem *in vivo* nos compostos da presente invenção. Um profármaco é um composto ativo ou inativo que é modificado quimicamente através de ação fisiológica *in vivo*, tais como hidrólise, metabolismo e similares, em um composto desta invenção seguindo administração do profármaco a um indivíduo. A conveniência e técnicas envolvidas na preparação e uso de profármacos são bem conhecidas por aqueles
30 versados na técnica. Profármacos podem ser conceitualmente divididos em

duas categorias não exclusivas, profármacos bioprecursores e profármacos portadores. Veja *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wer-muth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Geralmente, profármacos bioprecursores são compostos que são inativos ou têm baixa atividade com-
5 parados ao composto de fármaco ativo correspondente, que contém um ou mais grupos protetores e são convertidos em uma forma ativa por metabo-lismo ou solvólise. Tanto a forma de fármaco ativo quanto quaisquer produ-tos metabólicos liberados devem ter toxicidade aceitavelmente baixa. Tipi-camente, a formação de composto de fármaco ativo envolve um processo
10 metabólico ou reação que é um dos seguintes tipos:

1. Reações oxidativas, tais como oxidação de álcool, carbonila, e funções ácidas, hidroxilação de carbonos alifáticos, hidroxilação de átomos de carbono alicíclicos, oxidação de átomos de carbono aromáticos, oxidação de ligações duplas carbono-carbono, oxidação de grupos funcionais contem-
15 do nitrogênio, oxidação de silício, fósforo, arsênico, e enxofre, N-desalquilação oxidativa, O- e S-desalquilação oxidativa, desaminação oxida-tiva, bem como outras reações oxidativas.

2. Reações redutivas, tais como redução de grupos carbonila, redução de grupos alcoólicos e ligações duplas carbono-carbono, redução
20 de grupos funcionais contendo nitrogênio, e outras reações de redução.

3. Reações sem mudança no estado de oxidação, tais como hi-drólise de ésteres e éteres, clivagem hidrolítica de ligações simples carbono-nitrogênio, clivagem hidrolítica de heterociclos não aromáticos, hidratação e desidratação em ligações múltiplas, novas ligações atômicas resultando de
25 reações de desidratação, desalogenação hidrolítica, remoção de molécula de haleto de hidrogênio, e outras tais reações.

Profármacos portadores são compostos de fármaco que contém uma porção de transporte, por exemplo, que melhora a captação e/ou distri-buição localizada a um(ns) sítio(s) de ação. Desejavelmente para um tal pro-fármaco portador, a ligação entre a porção de fármaco e a porção de trans-
30 porte é uma ligação covalente, o profármaco é inativo ou menos ativo do que o composto de fármaco, e qualquer porção de transporte liberada é aceita-

velmente não tóxica. Para profármacos onde a porção de transporte é pretendida realçar a captação, tipicamente a liberação da porção de transporte deve ser rápida. Em outros casos, é desejável utilizar uma porção que forneça liberação lenta, por exemplo, certos polímeros ou outras porções, tais como ciclodextrinas. Veja, Cheng e outro, US20040077595, Pedido nº de série 10/656.838, incorporado aqui por referência. Tais profármacos portadores são frequentemente vantajosos para fármacos oralmente administrados. Profármacos portadores podem, por exemplo, ser usados para melhorar uma ou mais das seguintes propriedades: lipofilicidade aumentada, duração aumentada de efeitos farmacológicos, especificidade ao sítio aumentada, toxicidade diminuída e reações adversas, e/ou melhora em formulação de fármaco (por exemplo, estabilidade, solubilidade em água, supressão de uma propriedade fisicoquímica ou organoléptica indesejável). Por exemplo, lipofilicidade pode ser aumentada por esterificação de grupos hidróxi com ácidos carboxílicos lipofílicos, ou de grupos ácido carboxílico com álcoois, por exemplo, álcoois alifáticos. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32, Ed. Werriuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001.

Profármacos exemplares são, por exemplo, ésteres de ácidos carboxílicos livres e derivados S-acila e O-acila de tióis, álcoois ou fenóis, em que acila tem um significado como definido aqui. Preferidos são derivados de éster farmaceuticamente aceitáveis convertíveis por solvólise sob condições fisiológicas no ácido carboxílico origem, por exemplo, ésteres alquílicos inferiores, ésteres cicloalquílicos, ésteres alquenílicos inferiores, ésteres benzílicos, ésteres alquílicos inferiores mono- ou dissustituídos, tais como os ésteres ω -(amino, alquilamino mono- ou di-inferior, carbóxi, alcoxi-carbonila inferior)-alquílicos inferiores, os ésteres ω -(alcanoilóxi inferior, alcoxicarbonila inferior ou alquilaminocarbonila di-inferior)-alquílicos inferiores, tais como o éster pivaloiloximetílico e similares convencionalmente usados na técnica. Além disso, aminas foram mascaradas como derivados substituídos e arilcarboniloximetila que são clivados por esterases *in vivo* liberando o fármaco livre e formaldeído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Além disso, fármacos contendo um grupo NH ácido, tais como imidazol, imida,

indol e similares, foram mascarados com grupos N-aciloximetila (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Grupos hidróxi foram mascarados como ésteres e éteres. EP 039.051 (Sloan e Little) descreve profármacos de ácido hidroxâmico de base Mannich, sua preparação e uso.

5 Em vista da ligação íntima entre os compostos, os compostos na forma de seus sais e os profármacos, qualquer referência aos compostos da presente invenção deve ser entendida como referindo-se também aos profármacos correspondentes dos compostos da presente invenção, como apropriado e conveniente.

10 Além disso, os compostos da presente invenção, incluindo seus sais, podem também ser obtidos na forma de seus hidratos, ou incluem outros solventes usados para sua cristalização.

Os compostos da presente invenção têm propriedades farmacológicas valiosas. Os compostos da presente invenção são úteis como inibidores de aldosterona sintase. Aldosterona sintase (CYP11B2) é uma enzima do citocromo P450 mitocondrial que catalisa a última etapa de produção de aldosterona no córtex adrenal, isto é, a conversão de 11-desoxicorticosterona em aldosterona. Aldosterona sintase foi demonstrada ser expressa em todos os tecidos cardiovasculares tais como coração, cor-
15 dão umbilical, artérias mesentéricas e pulmonares, aorta, endotélio e células vasculares. Além disso, a expressão de aldosterona sintase é intimamente correlacionada com produção de aldosterona em células. Foi observado que elevações de atividades de aldosterona ou níveis de aldosterona induzem diferentes doenças tais como insuficiência cardíaca congestiva, fibrose car-
20 díaca ou miocárdica, insuficiência renal, hipertensão, arritmia ventricular e outros efeitos adversos, etc., e que a inibição de aldosterona ou aldosterona sintase seria métodos terapêuticos úteis. Veja por exemplo, Ulmschenider e outro. "Development and evaluation of a pharmacophore model for inhibitors of aldosterone synthase (CYP11B2)," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Let-*
25 *ters*, 16: 25-30 (2006); Bureik e outro, Development of test systems for the discovery of selective human aldosterone synthase (CYP11B2) and 11 β -hydroxylase (CYP11B1) inhibitors, discovery of a new lead compound for the
30

therapy of congestive heart failure, myocardial fibrosis and hypertension," *Molecular and Cellular Endocrinology*, 217: 249-254 (2004); Bos e outro, "Inhibition of catecholamine-induced cardiac fibrosis by an aldosterone antagonist," *J. Cardiovascular Pharmacol*, 45(1): 8-13 (2005); Jaber e Madias, 5 "Progression of chronic kidney disease: can it be prevented or arrested?" *Am. J. Med.* 118(12): 1323 - 1330 (2005); Khan e Movahed, "The role of aldosterone and aldosterone-receptor antagonists in heart failure," *Rev. Cardiovasc Med.*, 5(2): 71-81 (2004); Struthers, "Aldosterone in heart failure: pathophysiology and treatment," *Curr. Heart Fail.*, 1(4): 171-175 (2004); 10 Harris e Rangan, "Retardation of kidney failure - applying principles to practice," *Ann. Acad. Med. Singapore*, 34(1): 16 - 23 (2005); Arima, "Aldosterone and the kidney: rapid regulation of renal microcirculation," *Steroids*, publicação online em Novembro de 2005; Brown, "Aldosterone and end-organ damage," *Curr. Opin. Nephrol Hypertens*, 14:235-241 (2005); Grandi, "Antihypertensive therapy: role of aldosterone antagonists," *Curr. Pharmaceutical Design*, 11: 2235-2242 (2005); Declayre e Swynghedauw, "Molecular mechanisms of myocardial remodeling: the role of aldosterone," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 34: 1577-1584 (2002). Consequentemente, os compostos da presente invenção como inibidores de aldosterona sintase, são também úteis para 20 tratamento de um distúrbio ou doença mediada por aldosterona sintase ou responsiva à inibição de aldosterona sintase. Em particular, os compostos da presente invenção como inibidores de aldosterona sintase são úteis para tratamento de um distúrbio ou doença caracterizada por atividade de aldosterona sintase anormal. Preferivelmente, os compostos da presente invenção são também úteis para tratamento de um distúrbio ou doença selecionada de hipocalcemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial, insuficiência renal, em particular, insuficiência renal crônica, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, infarto pós-miocárdico, doenças cardíacas coronarianas, inflamação, formação aumentada de colágeno, fibrose tal como fibrose cardíaca ou miocárdica e remodelagem se- 30 guindo hipertensão e disfunção endotelial.

Além disso, os compostos da presente invenção são úteis como

inibidores de CYP11B1 (11- β -hidroxilase). CYP11B1 catalisa as últimas etapas de síntese de cortisol. Cortisol é o principal glicocorticoide em humano. Ele regula a mobilização de energia e desse modo a resposta ao estresse. Além disso, está envolvido na resposta imune do corpo humano. Nível de cortisol anormalmente aumentado é a causa de uma variedade de doenças incluindo síndrome de Cushing. Consequentemente, os compostos da presente invenção como inibidores de CYP11B1 são também úteis para o tratamento de um distúrbio ou uma doença ou uma condição caracterizada por atividade anormal ou nível anormal de CYP11B1. Os compostos da presente invenção podem ser usados para o tratamento de um distúrbio, uma doença ou uma condição tal como síndrome de Cushing, nível de CYP11B1 excessivo, a síndrome de ACTH ectópica, a alteração em massa adrenocortical, complexo de Carney (CNC) de doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD), anorexia nervosa, envenenamento alcoólico crônico, síndrome de abstinência de nicotina ou cocaína, a síndrome de estresse pós-traumático, o dano cognitivo após um acidente vascular cerebral e o excesso de mineralocorticoide induzido por cortisol, etc.

Adicionalmente, a presente invenção fornece:

- um composto da presente invenção para uso como um medicamento;
- o uso de um composto da presente invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardo de progressão e/ou tratamento de um distúrbio ou doença mediada por aldosterona sintase, ou caracterizada por atividade de aldosterona sintase anormal, ou por expressão anormal de aldosterona sintase.
- o uso de um composto da presente invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardo de progressão e/ou tratamento de um distúrbio ou doença selecionada de hipocalemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular, insuficiência renal crônica, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, infarto pós-miocárdico, doenças cardíacas coronarianas, formação aumentada de colágeno, fibrose e remodelagem seguindo hipertensão e

disfunção endotelial.

Adicionalmente, a presente invenção fornece:

- um composto da presente invenção para uso como um medicamento;

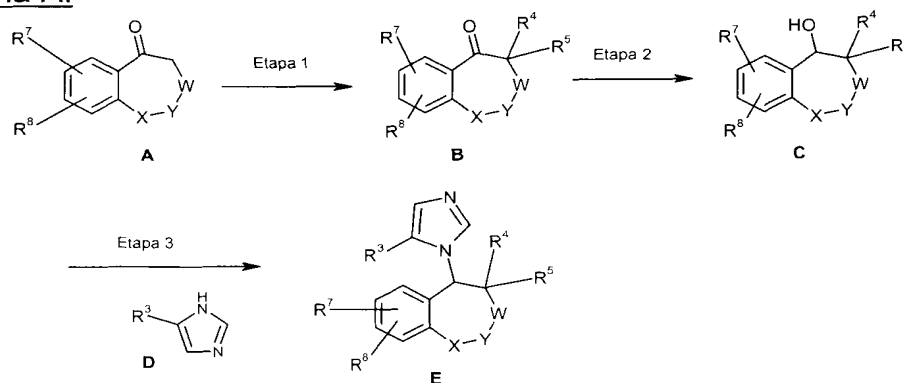
5 - o uso de um composto da presente invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardo de progressão e/ou tratamento de um distúrbio ou doença ou condição mediada por CYP11B1, ou caracterizada por atividade anormal de CYP11B1, ou por expressão/nível anormal de CYP11B1.

10 - o uso de um composto da presente invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardo de progressão e/ou tratamento de um distúrbio ou doença ou condição selecionada de síndrome de Cushing, nível de CYP11B1 excessivo, a síndrome de ACTH ectópica, a alteração em massa adrenocortical, complexo de Carney (CNC) de doença
15 adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD), anorexia nervosa, envenenamento alcoólico crônico, síndrome de abstinência de nicotina ou cocaína, a síndrome de estresse pós-traumático, o dano cognitivo após um acidente vascular cerebral e o excesso de mineralocorticoide induzido por cortisol, etc.

20 Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados pelos procedimentos descritos nas seguintes seções.

Geralmente, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com o Esquema A, que contém três etapas.

Esquema A:



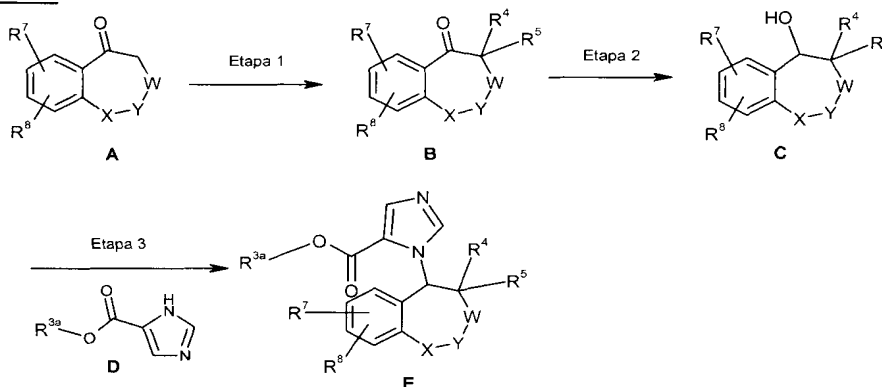
25

Na etapa um cetonas do tipo **A** podem passar por alquilação por

desprotonação com uma base forte não nucleofílica, preferivelmente hidreto de sódio. Tratamento subsequente com um haleto de alquila, por exemplo, iodometano fornece compostos do tipo **B**. Manipulação dos equivalentes de base e haleto de alquila permite mono- ou di-alquilação. Alternativamente, alguém pode abster-se da Etapa 1 e prosseguir para a Etapa 2 diretamente (R^4 & $R^5 = H$). Compostos do tipo **B** podem passar por redução para álcoois do tipo **C** sob tratamento com uma fonte de hidreto apropriada, preferivelmente boroidreto de sódio. Reações do tipo Mitsunobu de álcoois **C** com derivados de imidazol (**D**), na presença de trifenilfosfina e um azodicarboxilato apropriado, por exemplo azodicarboxilato de diisopropila produzem compostos do tipo **E**.

Alternativamente, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com os Esquemas 1 - 10 nas seguintes seções.

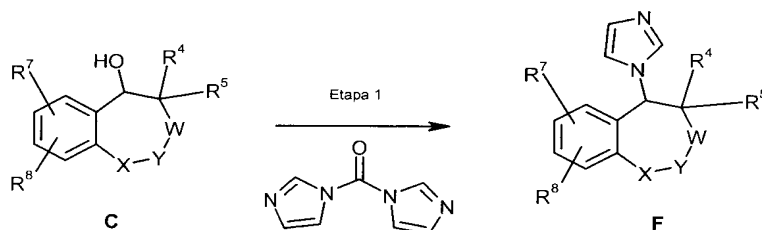
Esquema 1:



Na etapa 1 cetonas do tipo **A** onde $X = O$, S , ou CR^aR^a onde $R^a = H$ ou alquila; $Y = CH_2$, S , ou uma ligação; e $W = CH_2$ ou uma ligação; podem passar por alquilação por desprotonação com uma base forte não nucleofílica, preferivelmente hidreto de sódio. Tratamento subsequente com um haleto de alquila, por exemplo, iodometano fornece compostos do tipo **B**. Manipulação dos equivalentes de base e haleto de alquila permite mono- ou di-alquilação. Alternativamente, alguém pode abster-se da Etapa 1 e prosseguir para a Etapa 2 diretamente (R^4 & $R^5 = H$). Compostos do tipo **B** podem passar por redução para álcoois do tipo **C** sob tratamento com uma fonte de hidreto apropriada, preferivelmente boroidreto de sódio. Reações do tipo Mitsunobu de álcoois **C** com ésteres de imidazol (**D**), preferivelmente 4-

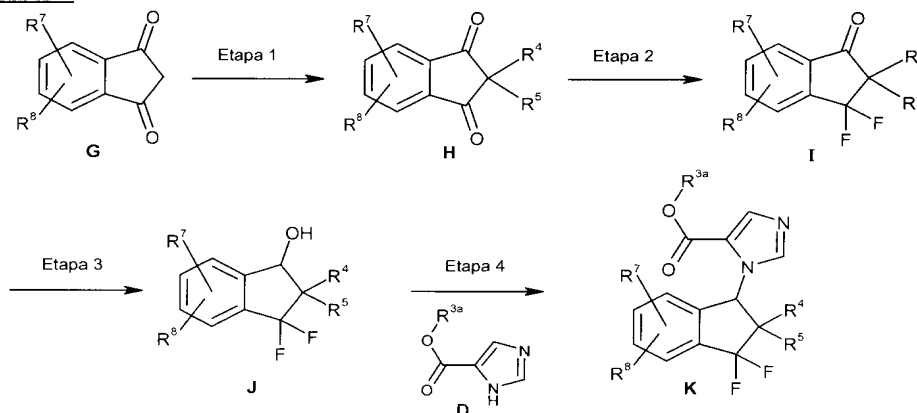
imidazolcarboxilato de isopropila ou 4-imidazolcarboxilato de metila, na presença de trifenilfosfina e um azodicarboxilato apropriado, por exemplo azodicarboxilato de diisopropila produzem ésteres do tipo **E**. A funcionalidade do éster de compostos do tipo **E** pode então ser também manipulada empregando técnicas padrões para fazer análogos adicionais. Por exemplo, o éster pode ser reduzido a uma hidroxila, que pode também ser outra vez manipulada para fornecer éteres. Alternativamente, a hidroxila primária resultante pode ser oxidada no aldeído correspondente, que permite também manipulações tais como adições de Grignard, olefinações de Wittig, aminações reativas, e difluorinação. Além disso, o éster inicial pode passar por transesterificação, saponificação, ou formação de amida, empregando condições padrões. Além disso quando $Y = S$ o tratamento de **F** com um oxidante apropriado, preferivelmente peróxido de hidrogênio na presença de ácido acético, poderá fornecer os sulfóxidos e sulfonas correspondentes.

15 Esquema 2:



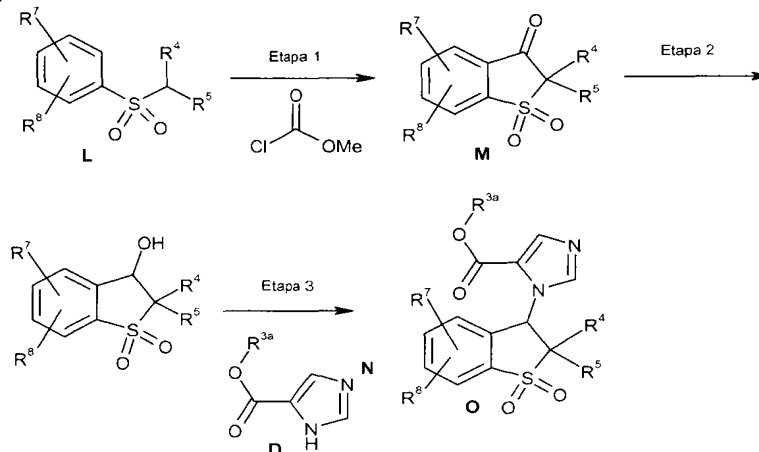
Na etapa 1 álcoois do tipo **C** são tratados com 1,1'-carbonildiimidazol em acetonitrilo ao refluxo para fornecer imidazóis monosubstituídos do tipo **F**.

20 Esquema 3:



Na etapa 1, di-cetonas do tipo **G** passam por alquilação sob ação de uma base não nucleofílica, preferivelmente fluoreto de potássio absorvido em Celite®, e um haleto de alquila, preferivelmente iodometano para fornecer compostos do tipo **H**. A Etapa 2 envolve difluorinação de uma das carbonilas por meio do emprego de um reagente de fluorinação adequado, preferivelmente trifluoreto de (dietilamino)sulfur (DAST) em um solvente apropriado, preferivelmente clorobenzeno, na presença de um catalisador de álcool, preferivelmente etanol, ao refluxo para distribuir **I**. Compostos do tipo **I** passam por redução para álcoois do tipo **J** (Etapa 3) sob tratamento com uma fonte de hidreto apropriada, preferivelmente boridreto de sódio. Reação do tipo Mitsunobu de álcoois **J** com ésteres de imidazol (**D**) na presença de trifenilfosfina e um azodicarboxilato apropriado, por exemplo, azodicarboxilato de di-*t*-butila produz ésteres do tipo **K**. A funcionalidade do éster de compostos do tipo **K** pode então ser também manipulada empregando técnicas padrões para fazer análogos adicionais. Por exemplo, o éster pode ser reduzido a uma hidroxila, que pode também ser outra vez manipulada para fornecer éteres. Alternativamente, a hidroxila primária resultante pode ser oxidada no aldeído correspondente, que permite também manipulações tais como adições de Grignard, olefinações de Wittig, aminações redutivas, e difluorinação. Além disso, o éster inicial pode passar por transesterificação, saponificação, ou formação de amida, empregando condições padrões.

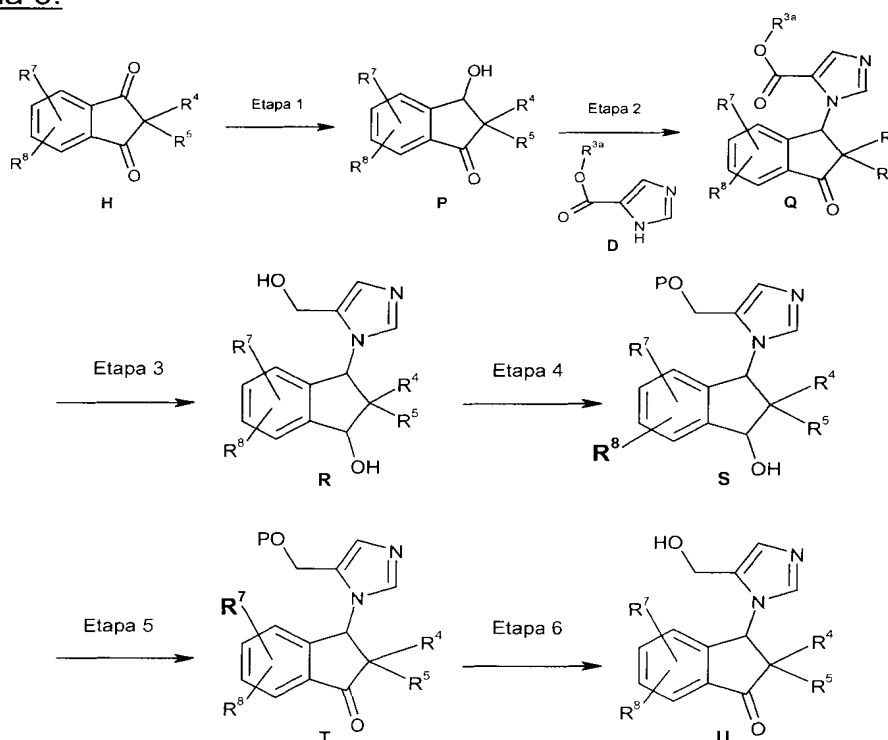
Esquema 4:



Na etapa 1 fenil sulfonas do tipo **L** passam por di-litiação por

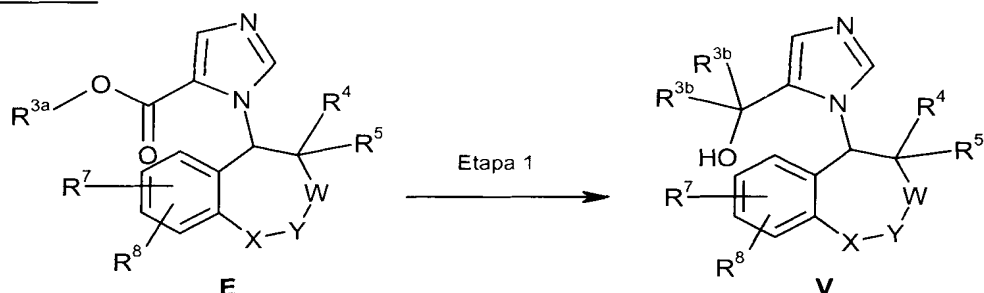
meio de tratamento com um reagente organolítico apropriado, preferivelmente *n*-butil lítio. O diânion resultante é capturado com cloroformiato de metila para fornecer ceto-sulfona **M**. A Etapa 2 envolve a redução da cetona com uma fonte de hidreto apropriada, preferivelmente boroidreto de sódio para fornecer álcoois do tipo **N**. Reação do tipo Mitsunobu de álcoois **N** com ésteres de imidazol (**D**) na presença de trietilfosfina e um azodicarboxilato apropriado, por exemplo, azodicarboxilato de di-*t*-butila produz ésteres **O**. A funcionalidade do éster de compostos do tipo **O** pode então ser também manipulada empregando técnicas padrões para fazer análogos adicionais. Por exemplo, o éster pode ser reduzido a uma hidroxila, que pode também ser outra vez manipulada para fornecer éteres. Alternativamente, a hidroxila primária resultante pode ser oxidada no aldeído correspondente, que permite também manipulações tais como adições de Grignard, olefinações de Wittig, aminações redutivas, e difluorinação. Além disso, o éster inicial pode passar por transesterificação, saponificação, ou formação de amida, empregando condições padrões.

Esquema 5:

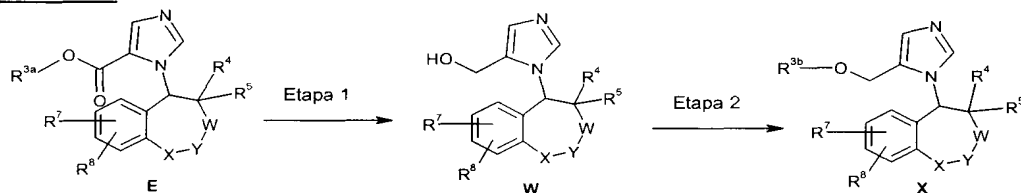


Iniciando do composto **H** (Esquema 3), monorredução empre-

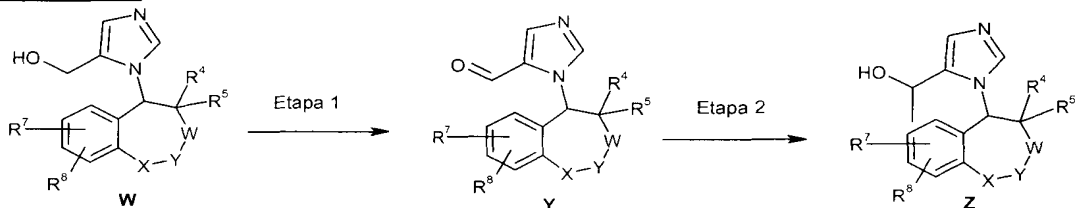
gando a fonte apropriada e equivalentes de hidreto, preferivelmente, 0,3 e-
quivalentes de boroidreto de sódio, fornece álcoois do tipo **P**. Reação do tipo
Mitsunobu de álcoois **P** com ésteres de imidazol (**D**) na presença de trifenil-
fosfina e um azodicarboxilato apropriado, por exemplo, azodicarboxilato de
5 di-*t*-butila, produz ésteres do tipo **Q** (Etapa 2). A funcionalidade do éster de
compostos do tipo **Q** pode então ser também manipulada empregando técni-
cas padrões para fazer análogos adicionais. Por exemplo o éster pode pas-
sar por transesterificação, saponificação, ou formação de amida, empregan-
do condições padrões. Além disso, tratamento de compostos do tipo **Q** com
10 várias hidroxilaminas e aminas sob condições de condensação padrões
permite conversão da funcionalidade de cetona em análogos de oxima e i-
mina. Alternativamente, os ésteres do tipo **Q**, podem passar por bis-redução
das funcionalidades de éster e cetona (Etapa 3) por meio de emprego da
fonte de hidreto apropriada, preferivelmente hidreto de alumínio de lítio. A
15 Etapa 4 envolve a proteção quimiosseletiva da hidroxila primária resultante
por meio de emprego de um grupo de proteção apropriado, preferivelmente
éter *t*-butildimetilsilílico por meio de emprego de cloreto de *t*-butildimetilsilila
na presença de imidazol. O álcool resultante, **S**, pode então ser oxidado,
preferivelmente com óxido de manganês (IV) para fornecer cetonas do tipo
20 **T**. A Etapa 6 envolve a desproteção da hidroxila primária, preferivelmente
por meio de tratamento com ácido hidrocloreto em dioxano para fornecer
compostos do tipo **U**. Alternativamente, cetonas do tipo **U** podem ser trata-
das com várias hidroxilaminas e aminas sob condições de condensação pa-
drões seguidas por desproteção, preferivelmente empregando fluoreto de
25 tetrabutylamônio para permitir acesso aos análogos de oxima e imina de **U**.
Além disso a hidroxila primária de compostos do tipo **U** pode então ser tam-
bém manipulada empregando técnicas padrões para fazer análogos adicio-
nais. Por exemplo, a hidroxila pode ser alquilada para fornecer éteres. Além
disso a hidroxila pode ser oxidada no aldeído correspondente, que permite
30 também manipulações tais como adições de Grignard, olefinações de Wittig,
aminações redutivas, e difluorinação.

Esquema 6

Compostos do tipo **E** podem ser tratados com um excesso de reagente de Grignard, preferivelmente haletos de alquilmagnésio de cadeia curta para fornecer álcoois do tipo **V**. Além disso a hidroxila de compostos do tipo **V** pode então ser também manipulada empregando técnicas padrões para fazer análogos adicionais; por exemplo, a hidroxila pode ser alquilada para fornecer éteres.

Esquema 7

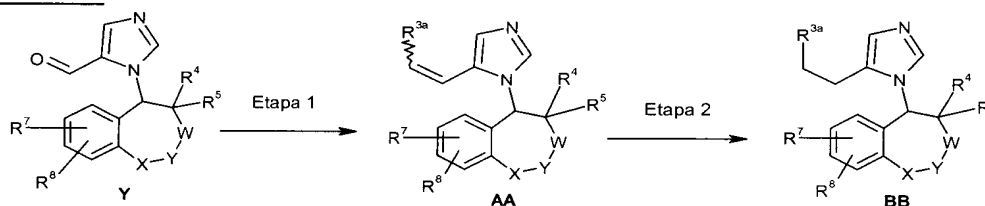
Na etapa 1 ésteres do tipo **E** podem ser tratados com uma fonte de hidreto, preferivelmente LiAlH_4 , para fornecer álcoois do tipo **W**. Se desse modo desejado, as hidroxilas resultantes podem então ser também manipuladas empregando técnicas padrões para fazer análogos adicionais; por exemplo, na etapa 2 a hidroxila pode ser desprotonada com a base apropriada, preferivelmente NaH , e tratada com haletos de alquila para fornecer éteres do tipo **X**.

Esquema 8

Na etapa 1 álcoois do tipo **W** (Esquema 7) podem ser oxidados em aldeídos do tipo **Y**, por meio de emprego de um oxidante adequado, pre-

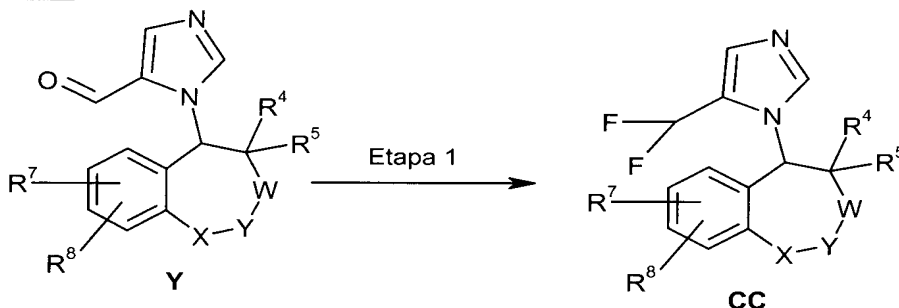
ferivelmente óxido de manganês (IV). Sob tratamento com reagentes de Grignard, preferivelmente, haletos de alquilmagnésio de cadeia curta, aldeídos do tipo **Y** podem ser convertidos em álcoois secundários do tipo **Z**. Além disso, a hidroxila de compostos do tipo **Z** pode então ser também manipulada empregando técnicas padrões para fazer análogos adicionais; por exemplo, a hidroxila pode ser alquilada para fornecer éteres.

Esquema 9



Na etapa 1 aldeídos do tipo **Y** podem passar por olefinações, preferivelmente empregando-se a reação de Wittig e variações comuns desta, como descrito em Marynoff, B. E.; Reitz, Al. B. *Chemical Reviews*, **1989**, 89, 863-927, para fornecer olefinas do tipo **AA**. Se desse modo desejado as olefinas geradas na etapa 1 podem passar por hidrogenação (Etapa 2), preferivelmente empregando-se paládio sobre carbono e uma atmosfera de hidrogênio para fornecer compostos do tipo **BB**.

Esquema 10



Aldeídos do tipo **Y** podem ser convertidos nos derivados de difluoro correspondentes (**CC**) sob tratamento com um agente de fluorinação, preferivelmente trifluoreto de (dietilamino)sulfur (DAST) em temperaturas elevadas.

Geralmente, enantiômeros dos compostos da presente invenção podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica para resolver misturas racêmicas, tais como por formação e recrista-

lização de sais diastereoméricos ou por cromatografia quiral ou separação de HPLC utilizando fases estacionárias quirais.

Em intermediários e compostos de partida que são convertidos nos compostos da invenção de uma maneira descrita aqui, grupos funcionais presentes, tais como grupos amino, tiol, carboxila e hidróxi, são opcionalmente protegidos por grupos de proteção convencionais que são comuns em química orgânica preparativa. Grupos amino, tiol, carboxila e hidróxi protegidos são aqueles que podem ser convertidos sob condições suaves em grupos amino tiol, carboxila e hidróxi livres sem a estrutura molecular ser destruída ou outras reações colaterais indesejadas ocorrerem.

O propósito de introduzir grupos de proteção é proteger os grupos funcionais de reações indesejadas com componentes de reação sob as condições usadas para realizar uma transformação química desejada. A necessidade e escolha de grupos de proteção para uma reação particular são conhecidas por aqueles versados na técnica e dependem da natureza do grupo funcional a ser protegido (grupo hidróxi, grupo amino, etc.), da estrutura e estabilidade da molécula da qual o substituinte é uma parte e das condições de reação.

Grupos de proteção bem conhecidos que passam por estas condições e sua introdução e remoção são descritos, por exemplo, em McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); e Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley e Sons, Inc., NY (1999).

As reações mencionadas acima são realizadas de acordo com métodos padrões, na presença ou ausência de diluente, preferivelmente, tais como são inertes aos reagentes e são solventes destes, de catalisadores, agentes de condensação ou os referidos outros agentes, respectivamente e/ou atmosferas inertes, em temperaturas baixas, temperatura ambiente ou temperaturas elevadas, preferivelmente em ou perto do ponto de ebulição dos solventes usados, e em pressão atmosférica ou superatmosférica. Os preferidos solventes, catalisadores e condições de reação são mencionados nos Exemplos ilustrativos anexos.

A invenção também inclui qualquer variante dos presentes processos, em que um produto intermediário obténível em qualquer estágio destes é usado como material de partida e as etapas restantes são realizadas, ou em que os materiais de partida são formados *in situ* sob as condições de reação, ou em que os componentes de reação são usados na forma de seus sais ou antípodas opticamente puras.

Compostos da invenção e intermediários podem também ser convertidos em cada outro de acordo com métodos geralmente conhecidos por si só.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode ser formulada para rotinas particulares de administração tais como administração oral, administração parenteral, e administração retal, etc. Além disso, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas em uma forma sólida incluindo cápsulas, comprimidos, pílulas, grânulos, pós ou supositórios, ou em uma forma líquida incluindo soluções, suspensões ou emulsões. As composições farmacêuticas podem ser submetidas a operações farmacêuticas convencionais tais como esterilização e/ou podem conter diluentes inertes convencionais, agentes lubrificantes, ou agentes de tamponamento, bem como adjuvantes, tais como preservativos, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes e tampões etc.

Preferivelmente, as composições farmacêuticas são comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo juntamente com

a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;

b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também

c) aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; se desejado

d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido alginico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou

e) absorventes, colorantes, aromatizantes e adoçantes.

Comprimidos podem ser revestidos por película ou revestidos entéricos de acordo com métodos conhecidos na técnica.

Composições adequadas para administração oral incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção na forma de comprimidos, lozangos, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, kkkkk ççççç emulsão, cápsulas duras ou macias, ou xaropes ou elixires.

10 Composições pretendidas para uso oral são preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo consistindo em agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes e agentes de preservação a fim de fornecer preparações

15 ções farmaceuticamente elegantes e saborosas. Comprimidos contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes são, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes

20 tes de granulação e desintegrantes, por exemplo, amido de milho, ou ácido alginico; agentes de ligação, por exemplo, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos são não revestidos ou revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e

25 desse modo fornecer uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Formulações para uso oral podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina duras em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo,

30 carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina macias em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

Composições injetáveis são preferivelmente suspensões ou soluções isotônicas aquosas, e supositórios são vantajosamente preparados de suspensões ou emulsões graxas. As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes de preservação, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, elas podem também conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos de mistura, granulação ou revestimento convencionais, respectivamente, e contêm cerca de 0,1 - 75%, preferivelmente cerca de 1 - 50%, do ingrediente ativo.

Composições adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção com veículo. Veículos vantajosos incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para ajudar a passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, dispositivos transdérmicos são na forma de uma bandagem compreendendo um membro de apoio, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira de controle de taxa para distribuir o composto da pele do hospedeiro em uma taxa controlada e pré-determinada durante um período prolongado de tempo, e métodos de prender o dispositivo à pele.

Composições adequadas para aplicação tópica, por exemplo, à pele e olhos, incluem soluções aquosas, suspensões, unguentos, cremes, géis ou formulações vaporizáveis, por exemplo, para distribuição por aerosol ou similares. Tais sistemas de distribuição tópicos em particular serão apropriados para aplicação dérmica, por exemplo, para o tratamento de câncer de pele, por exemplo, para uso profilático em cremes de sol, loções, *sprays* e similares. Eles são desse modo particularmente apropriados para uso em formulações tópicas, incluindo cosméticas, bem conhecidas na técnica. Tais podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes de realce de tonicidade, tampões e preservativos.

A presente invenção também fornece composições farmacêuticas anidrosas e formas de dosagem compreendendo os compostos da pre-

sente invenção como ingredientes ativos, uma vez que água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (por exemplo, 5%) é amplamente aceita nas técnicas farmacêuticas como um meio de simular armazenagem a longo prazo a fim de determinar características tais como meia vida ou a estabilidade de formulações em tempo prolongado. Veja, por exemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80. Na verdade, água e calor aceleram a decomposição de alguns compostos. Desse modo, o efeito de água sobre uma formulação pode ser de grande significância uma vez que umidade (moisture) e/ou umidade (humidity) são comumente encontradas durante a fabricação, manuseio, empacotamento, armazenagem, carregamento, e uso de formulações.

Composições farmacêuticas anidrosas e formas de dosagem da invenção podem ser preparadas usando ingredientes contendo baixa umidade ou anidrosos e condições de baixa umidade (moisture) ou baixa umidade (humidity). Composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem lactose e pelo menos um ingrediente ativo que compreende uma amina primária ou secundária são preferivelmente anidrosas se contato substancial com umidade (moisture) e/ou umidade (humidity) durante fabricação, empacotamento, e/ou armazenagem for esperado.

Uma composição farmacêutica anidrosa deve ser preparada e armazenada de modo que sua natureza anidrosa seja mantida. Consequentemente, composições anidrosas são preferivelmente empacotadas usando materiais conhecidos para prevenir exposição à água de modo que eles possam ser incluídos em *kits* formulários adequados. Exemplos de empacotamento adequado incluem, porém não são limitados a, folhas hermeticamente seladas, plásticos, recipientes de dose única (por exemplo, frasconetes), pacotes de empola, e pacotes de faixa.

A invenção também fornece composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem um ou mais agentes que reduzem a taxa na qual o composto da presente invenção como um ingrediente ativo decomporá. Tais agentes, que são referidos aqui como "estabilizantes,"

incluem, porém não são limitados a, antioxidantes tais como ácido ascórbico, tampões de pH, ou tampões de sal, etc.

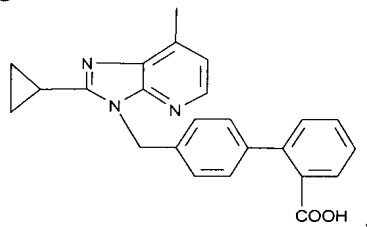
As composições farmacêuticas contêm uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção como definido acima, sozinho ou em uma combinação com um ou mais agentes terapêuticos, por exemplo, cada em uma dose terapêutica eficaz como relatado na técnica. Tais agentes terapêuticos incluem pelo menos um ou dois ou mais selecionados dos seguintes grupos:

- (i) antagonista de receptor de angiotensina II ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (ii) inibidor de HMG-Co-A redutase ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (iii) inibidor de enzima de conversão de angiotensina (ACE) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (iv) bloqueador de canal de cálcio (CCB) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (v) inibidor de enzima de conversão de angiotensina/ endopeptidase neutra (ACE/NEP) dual ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (vi) antagonista de endotelina ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (vii) inibidor de renina ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (viii) diurético ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (ix) um mímico de ApoA-I;
- (ix) um agente antidiabético;
- (x) um agente de redução de obesidade;
- (xi) um bloqueador de receptor de aldosterona;
- (xii) um bloqueador de receptor de endotelina;
- (xiii) um inibidor de CETP;
- (xiv) um inibidor de bomba de membrana de Na-K-ATPase;
- (xv) um bloqueador de receptor beta-adrenérgico ou um bloqueador de receptor alfa-adrenérgico;

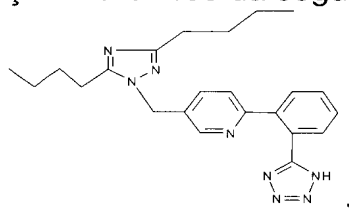
- (xvi) um inibidor de endopeptidase neutra (NEP) ; e
 (xvii) um agente inotrópico.

Um antagonista de receptor de angiotensina II ou um sal farmacologicamente aceitável deste é entendido ser um ingrediente ativo que se
 5 liga ao subtipo de receptor AT₁ de receptor de angiotensina II porém não resulta em ativação do receptor. Como uma consequência da inibição do receptor AT₁, estes antagonistas podem, por exemplo, ser empregados como anti-hipertensivos ou para tratar insuficiência cardíaca congestiva.

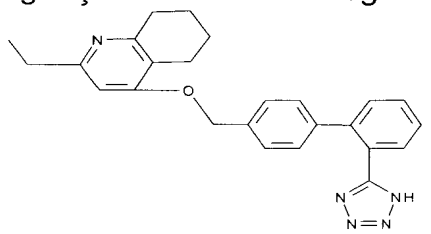
A classe de antagonistas de receptor AT₁ compreende compostos tendo aspectos estruturais diferentes, essencialmente preferidos são os
 10 não peptídicos. Por exemplo, menção pode ser feita aos compostos que são selecionados do grupo consistindo em valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, o composto com a designação E-1477 da seguinte fórmula



15 o composto com a designação SC-52458 da seguinte fórmula



e o composto com a designação ZD-8731 da seguinte fórmula



ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável deste.

Antagonista de receptor AT₁ preferido são aqueles agentes que foram vendidos, mais preferido é valsartan ou um sal farmacologicamente

aceitável deste.

Inibidores de HMG-Co-A redutase (também chamados inibidores de beta-hidróxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A redutase) são entendidos ser aqueles agentes ativos que podem ser usados para reduzir os níveis de lipídeo incluindo colesterol no sangue.

A classe de inibidores de HMG-Co-A redutase compreende compostos tendo aspectos estruturais diferentes. Por exemplo, menção pode ser feita aos compostos que são selecionados do grupo consistindo em atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, diidrocompactina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, sinvastatina, e velostatina, ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável destes.

Inibidores de HMG-Co-A redutase preferidos são aqueles agentes que foram vendidos, mais preferidos são atorvastatina, fluvastatina e pitavastatina ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável destes.

A interrupção da degradação enzimática de angiotensina I em angiotensina II com os assim chamados inibidores de ACE (também chamados inibidores de enzima de conversão de angiotensina) é uma variante bem-sucedida para a regulação de pressão sanguínea e desse modo também torna disponível um método terapêutico para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

A classe de inibidores de ACE compreende compostos tendo aspectos estruturais diferentes. Por exemplo, menção pode ser feita aos compostos que são selecionados do grupo consistindo em alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, movaltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, e trandolapril, ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável destes.

Inibidores de ACE preferidos são aqueles agentes que foram vendidos, mais preferidos são benazepril e enalapril.

A classe de CCBs essencialmente compreende diidropiridinas (DHPs) e não DHPs tais como CCBs tipo diltiazem e tipo verapamil.

Um CCB útil na referida combinação é preferivelmente uma DHP representativa selecionada do grupo consistindo em amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, e nivaldipina, e é preferivelmente uma
 5 não DHP representativa selecionada do grupo consistindo em flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil e verapamil, e em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável destes. Todos estes CCBs são terapêuticamente usados, por exemplo como fármacos anti-hipertensivos, antiangina pectoris ou antiarrítmicos.

10 CCBs preferidos compreendem amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, e verapamil, ou, por exemplo dependentes do CCB específico, um sal farmaceuticamente aceitável destes. Especialmente preferido como DHP é amlodipina ou um sal farmaceuticamente aceitável, especialmente o besilato, deste. Um especial-
 15 mente preferido representativo de não DHPs é verapamil ou um sal farmaceuticamente aceitável, especialmente o cloridrato, deste.

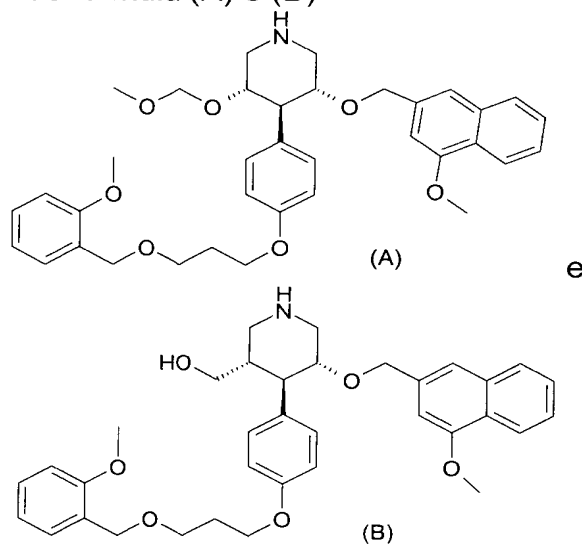
Um inibidor de enzima de conversão de angiotensina/ endopetidase neutra (ACE/NEP) dual preferido é, por exemplo, omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril ou fasidotrilato, ou, se apropriável, um sal farmaceutica-
 20 mente aceitável deste.

Um antagonista de endotelina preferido é, por exemplo, bosentan (cf. EP 526708 A), além disso, tezosentan (cf. WO 96/19459), ou em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Inibidores de renina adequados incluem compostos tendo aspectos
 25 estruturais diferentes. Por exemplo, menção pode ser feita a compostos que são selecionados do grupo consistindo em ditecireno (nome químico: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidróxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[(2-piridinilmetil)amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-
 30 histidinamida); terlacireno (nome químico: [R-(R*,S*)]-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(cicloexilmetil)-2-hidróxi-3-(1-metiletóxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteinaamida); e zancireno (nome químico: [1S-

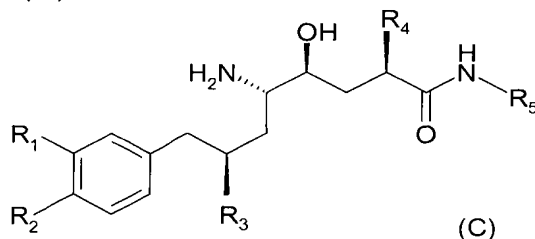
[1R*[R*(R*)],2S*,3R*)]-N-[1-(cicloexilmetil)-2,3-diidróxi-5-metilhexil]-alfa-[[2-
 [[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-
 tiazolepropanamida), preferivelmente, em cada caso, o sal de cloridrato des-
 tes, SPP630, SPP635 e SPP800 como desenvolvido por Speedel.

5 Inibidor de renina preferido da presente invenção inclui RO 66-
 1132 e RO 66-1168 de fórmula (A) e (B)



respectivamente, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Em particular, a presente invenção refere-se a um inibidor de
 renina que é um derivado de amida de ácido δ -amino- γ -hidróxi- ω -aril-
 10 alcanóico da fórmula (C)



em que R₁ é halogênio, C₁₋₆ halogenoalquila, C₁₋₆alcóxi-C₁₋₆alquilóxi ou C₁₋₆alcóxi-C₁₋₆alquila; R₂ é halogênio, C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alcóxi; R₃ e R₄ são in-
 dependentemente C₃₋₆ alquila ramificada; e R₅ é cicloalquila, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆
 hidroxialquila, C₁₋₆alcóxi-C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcanoilóxi-C₁₋₆alquila, C₁₋₆
 15 aminoalquila, C₁₋₆alquilamino-C₁₋₆alquila, C₁₋₆dialquilamino-C₁₋₆alquila, C₁₋₆
 alcanoilamino-C₁₋₆alquila, HO(O)C-C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquil-O-(O)C-C₁₋₆alquila,
 H₂N-C(O)-C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquil-HN-C(O)-C₁₋₆alquila ou (C₁₋₆alquil)₂N-C(O)-

C₁₋₆alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Como uma alquila, R₁ pode ser linear ou ramificado e preferivelmente compreender 1 a 6 átomos de C, especialmente 1 ou 4 átomos de C. Exemplos são metila, etila, n- e i-propila, n-, i- e t-butila, pentila e hexila.

5 Como uma halogenoalquila, R₁ pode ser linear ou ramificado e preferivelmente compreender 1 a 4 átomos de C, especialmente 1 ou 2 átomos de C. Exemplos são fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, 2-cloroetila e 2,2,2-trifluoroetila.

10 Como um alcóxi, R₁ e R₂ podem ser lineares ou ramificados e preferivelmente compreender 1 a 4 átomos de C. Exemplos são metóxi, etóxi, n- e i-propilóxi, n-, i- e t-butilóxi, pentilóxi e hexilóxi.

 Como uma alcoxialquila, R₁ pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxi preferivelmente compreende 1 a 4 e especialmente 1 ou 2 átomos de C, e um grupo alquila preferivelmente compreende 1 a 4 átomos de C. Exemplos são metoximetila, 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 4-metoxibutila, 15 5-metoxipentila, 6-metoxiexila, etoximetila, 2-etoxietila, 3-etoxipropila, 4-etoxibutila, 5-etoxipentila, 6-etoxiexila, propiloximetila, butiloximetila, 2-propiloxietila e 2-butiloxietila.

 Como um C₁₋₆alcóxi-C₁₋₆alquilóxi, R₁ pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxi preferivelmente compreende 1 a 4 e especialmente 1 ou 2 átomos de C, e o grupo alquilóxi preferivelmente compreende 1 a 4 átomos de C. Exemplos são metoximetilóxi, 2-metoxietilóxi, 3-metoxipropilóxi, 4-metoxibutilóxi, 5-metoxipentilóxi, 6-metoxiexilóxi, etoximetilóxi, 2-etoxietilóxi, 3-etoxipropilóxi, 4-etoxibutilóxi, 5-etoxipentilóxi, 6-etoxiexilóxi, propiloximetilóxi, butiloximetilóxi, 2-propiloxietilóxi e 2-butiloxietilóxi. 25 lóxi, butiloximetilóxi, 2-propiloxietilóxi e 2-butiloxietilóxi.

 Em uma modalidade preferida, R₁ é metóxi- ou etóxi-C₁₋₄alquilóxi, e R₂ é preferivelmente metóxi ou etóxi. Particularmente preferidos são compostos de fórmula (III), em que R₁ é 3-metoxipropilóxi e R₂ é metóxi.

30 Como uma alquila ramificada, R₃ e R₄ preferivelmente compreendem 3 a 6 átomos de C. Exemplos são i-propila, i- e t-butila, e isômeros ramificados de pentila e hexila. Em uma modalidade preferida, R₃ e R₄ em compostos de fórmula (C) são em cada caso i-propila.

Como uma cicloalquila, R_5 pode preferivelmente compreender 3 a 8 átomos de carbono de anel, 3 ou 5 sendo especialmente preferidos. Alguns exemplos são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e ciclooctila. A cicloalquila pode opcionalmente ser substituída por um ou mais substituintes, tais como alquila, halo, oxo, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, heterociclila e similares.

Como uma alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado na forma de alquila e preferivelmente compreender 1 a 6 átomos de C. Exemplos de alquila são listados aqui acima. Metila, etila, n- e i-propila, n-, i- e t-butila são preferidas.

Como uma C_{1-6} hidroxialquila, R_5 pode ser linear ou ramificado e preferivelmente compreender 2 a 6 átomos de C. Alguns exemplos são 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, 2-, 3- ou 4-hidroxibutila, hidroxipentila e hidroxixila.

Como um C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxi preferivelmente compreende 1 a 4 átomos de C e um grupo alquila preferivelmente 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são 2-metoxietila, 2-metoxipropila, 3-metoxipropila, 2-, 3- ou 4-metoxibutila, 2-etoxietila, 2-etoxipropila, 3-etoxipropila, e 2-, 3- ou 4-etoxibutila.

Como um C_{1-6} alcanoilóxi- C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcanoilóxi preferivelmente compreende 1 a 4 átomos de C e um grupo alquila preferivelmente 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são formiloximetila, formiloxietila, acetiloxietila, propioniloxietila e butiroiloxietila.

Como um C_{1-6} aminoalquila, R_5 pode ser linear ou ramificado e preferivelmente compreender 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são 2-aminoetila, 2- ou 3-aminopropila e 2-, 3- ou 4-aminobutila.

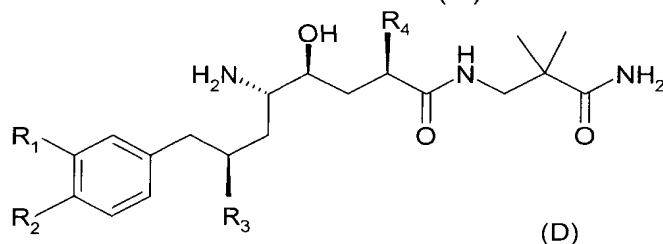
Como C_{1-6} alquilamino- C_{1-6} alquila e C_{1-6} dialquilamino- C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado. Um grupo alquilamino preferivelmente compreende grupos C_{1-4} alquila e um grupo alquila tem preferivelmente 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são 2-metilaminoetila, 2-dimetilaminoetila, 2-etilaminoetila, 2-etilaminoetila, 3-metilaminopropila, 3-dimetilaminopropila, 4-metilaminobutila e 4-dimetilaminobutila.

Como uma $\text{HO(O)C-C}_{1-6}\text{alquila}$, R_5 pode ser linear ou ramificado e um grupo alquila preferivelmente compreende 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são carboximetila, carboxietila, carboxipropila e carboxibutila.

5 Como um $\text{C}_{1-6}\text{alquil-O-(O)C-C}_{1-6}\text{alquila}$, R_5 pode ser linear ou ramificado, e os grupos alquila preferivelmente compreendem independentemente um do outro 1 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são metoxycarbonilmetila, 2-metoxycarboniletila, 3-metoxycarbonilpropila, 4-metóxicarbonilbutila, etoxycarbonilmetila, 2-etoxycarboniletila, 3-etoxycarbonilpropila, e 4-etoxycarbonilbutila.

10 Como uma $\text{H}_2\text{N-C(O)-C}_{1-6}\text{alquila}$, R_5 pode ser linear ou ramificado, e um grupo alquila preferivelmente compreende 2 a 6 átomos de C. Alguns exemplos são carbamidometila, 2-carbamidoetila, 2-carbamido-2,2-dimetiletila, 2- ou 3-carbamidopropila, 2-, 3- ou 4-carbamidobutila, 3-carbamido-2-metilpropila, 3-carbamido-1,2-dimetilpropila, 3-carbamido-3-etilpropila, 3-carbamido-2,2-dimetilpropila, 2-, 3-, 4- ou 5-carbamidopentila, 4-carbamido-3,3- ou -2,2-dimetilbutila. Preferivelmente, R_5 é 2-carbamido-2,2-dimetiletila.

Consequentemente, preferidos são derivados de amida de ácido δ -amino- γ -hidróxi- ω -aril-alcanóico de fórmula (C) tendo a fórmula



20 em que R_1 é 3-metoxipropilóxi; R_2 é metóxi; e R_3 e R_4 são isopropila; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes; quimicamente definido como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidróxi-5-amino-8-[4-metóxi-3-(3-metóxi-propóxi)fenil]-octanamida, também conhecido como aliscireno.

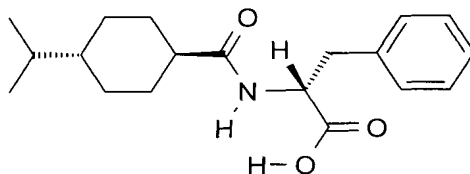
25 O termo "aliscireno", se não definido especificamente, deve ser entendido tanto como a base livre quanto como um sal deste, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável deste, mais preferivelmente um sal de hemifumarato deste.

Um diurético é, por exemplo, um derivado de tiazida selecionado do grupo consistindo em clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, e clorotalidona. O mais preferido é hidroclorotiazida.

Um mímico de ApoA-I é, por exemplo, peptídeo D4F, especialmente de fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F.

Uns agentes antidiabéticos incluem realçadores de secreção de insulina que são ingrediente ativos que têm a propriedade de promover a secreção de insulina de células β pancreáticas. Exemplos de realçadores de secreção de insulina são um derivado de biguanida, por exemplo, metformina ou, se apropriado, um sal farmaceuticamente aceitável deste, especialmente o cloridrato deste. Outros realçadores de secreção de insulina incluem sulfoniluréias (SU), especialmente aquelas que promovem a secreção de insulina de células β pancreáticas por transmissão de sinais de secreção de insulina por meio de receptores SU na membrana celular, incluindo (porém não são limitados a) tolbutamida; clorpropamida; tolazamida; acetoexamida; 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil]-benzenossulfonamida (glicopiramida); glibenclamida (gliburida); gliclazida; 1-butil-3-metanililuréia; carbutamida; glibonurida; glipizida; gliquidona; glisoxepid; glibutiazol; glibuzol; gliexamida; glimidina; glipinamida; fenbutamida; e tolilciclāmida, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Realçadores de secreção de insulina além disso incluem realçadores de secreção de insulina de ação curta, tais como o derivado de fenilalanina nateglinida [N-(trans-4-isopropilcicloexilcarbonil)-D-fenilalanina] (cf. EP 196222 e EP 526171) da fórmula



e repaglinida [ácido (S)-2-etóxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]-amino]-2-oxoetil}benzóico]. Repaglinida é descrito em EP 589874, EP 147850 A2, em particular Exemplo 11 da página 61, e EP 207331 A1. Ele pode ser administrado na forma como é vendido, por exemplo sob a marca registrada NovoNormTM; diidrato de (2S)-2-benzil-3-(cis-hexaidro-2-

isoindolinilcarbonil)-propionato de cálcio (mitiglinida - cf. EP 507534); além disso representativos da nova geração de SUs tais como glimepirida (cf. EP 31058); em forma de sal farmaceuticamente aceitável ou livre. O termo nateglinida da mesma maneira compreende modificações de cristal tais como

5 descritas em EP 0526171 B1 ou US 5.488.510, respectivamente, a matéria objeto das quais, especialmente com respeito à identificação, fabricação e caracterização de modificações de cristal, é por meio deste incorporada por referência a este pedido, especialmente a matéria objeto das reivindicações

8 a 10 da referida Patente dos Estados Unidos (referindo à modificação de cristal de forma H) bem como as referências correspondentes à modificação

10 de cristal tipo B em EP 196222 B1 a matéria objeto da qual, especialmente com respeito à identificação, fabricação e caracterização da modificação de cristal de forma B. Preferivelmente, na presente invenção, o tipo B ou H, mais preferivelmente o tipo H, é usado. Nateglinida pode ser administrado na

15 forma como é vendido por exemplo sob a marca registrada STARLIX™.

Realçadores de secreção de insulina da mesma maneira incluem os inibidores de DPP-IV de realçador de secreção de insulina de ação longa, agonistas de GLP-1 e GLP-1.

DPP-IV é responsável pela inativação de GLP-1. Mais particularmente, DPP-IV gera um antagonista de receptor GLP-1 e desse modo encurta a resposta fisiológica a GLP-1. GLP-1 é um estimulador principal de secreção de insulina pancreática e tem efeitos benéficos diretos sobre disposição de glicose.

20

O inibidor de DPP-IV pode ser peptídico ou, preferivelmente, não peptídico. Inibidores de DPP-IV são em cada caso genericamente e especificamente descritos por exemplo em WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 e WO 95/15309, em cada caso em particular nas reivindicações de composto e os produtos finais dos exemplos de trabalho, a matéria objeto dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são

25

30 por meio deste incorporadas no presente pedido por referência a estas publicações. Preferidos são aqueles compostos que são especificamente descritos no Exemplo 3 de WO 98/19998 e Exemplo 1 de WO 00/34241, respec-

tivamente.

GLP-1 é uma proteína insulínica que foi descrita, por exemplo, por W.E. Schmidt e outro em *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 e em US 5.705.483.

5 O termo "agonistas de GLP-1" usado aqui significa variantes e análogos de GLP-1(7-36)NH₂ que são descritos em particular em US 5.120.712, US 5.118.666, US 5.512.549, WO 91/11457 e por C. Orskov e outro em J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. O termo "agonistas de GLP-1" compreende especialmente compostos como GLP-1(7-37), em que o com-
10 posto da funcionalidade amida de terminal carbóxi de Arg³⁶ é removido com Gli na 37^a posição da molécula GLP-1(7-36)NH₂ e variantes e análogos deste incluindo GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetil LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) e, em particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLI⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) e 4-
15 imidazopropionil-GLP-1. Preferência especial é também dada ao análogo de agonista de GLP, exendin-4, descrito por Greig e outro em *Diabetologia* 1999, 42, 45-50.

Um realçador de sensibilidade à insulina restaura a função de receptor de insulina danificado para reduzir a resistência à insulina e consequentemente realçar a sensibilidade à insulina.
20

Um realçador de sensibilidade à insulina apropriado é, por exemplo, um derivado de tiazolidinadiona hipoglicêmico apropriado (glitazona).

Uma glitazona apropriada é, por exemplo, (S)-((3,4-diidro-2-
25 (fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-metil-cicloexil)metóxi]-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi]benzil}-tiazolidina-2,4-
30 diona (BM-13,1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]benzil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-

fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108), 5-
 {[4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-
 fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-
 propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-
 5 piridinil-amino)-etóxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-
 (5-etil-2-piridil)etóxi)fenil]-metil]tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-[[4-
 ((3,4-diidro-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metóxi)-fenil]-
 metil]-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benzilóxi)naftalen-2-
 ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-
 10 metil]tiazolidina-2,4-diona (T-174) e 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-
 N-(4-trifluorometil-benzil)benzamida (KRP297). Preferidas são pioglitazona,
 rosiglitazona e troglitazona.

Outros agentes anti-diabéticos incluem, moduladores de série de
 reação de sinalização de insulina, como inibidores de proteína tirosina fosfa-
 15 tases (PTPases), compostos miméticos de molécula não pequena antidiabé-
 ticos e inibidores de glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT);
 compostos que influenciam uma produção de glicose hepática desregulada,
 como inibidores de glicose-6-fosfatase (G6Pase), inibidores de frutose-1,6-
 bisfosfatase (F-1,6-BPase), inibidores de glicogênio fosforilase (GP), anta-
 20 gonistas de receptor de glucagon e inibidores de fosfoenolpiruvato carboxici-
 nase (PEPCK); inibidores de piruvato desidrogenase cinase (PDHK); inibido-
 res de esvaziamento gástrico; insulina; inibidores de GSK-3; agonistas de
 receptor de retinoide X (RXR); agonistas de Beta-3 AR; agonistas de proteí-
 nas de não acoplamento (UCPs); agonistas de PPAR γ tipo não glitazona;
 25 agonistas de PPAR α / PPAR γ duais; compostos contendo vanádio antidiabé-
 tico; hormônios incretina, como peptídeo-1 tipo glucagon (GLP-1) e agoni-
 stas de GLP-1; antagonistas de receptor de imidazolina de célula beta; migli-
 tol; e antagonistas α_2 -adrenérgicos; em que os ingredientes ativos estão pre-
 sentes em cada caso em forma livre ou na forma de um sal farmaceutica-
 30 mente aceitável.

Um agente de redução de obesidade inclui inibidores de lipase
 tais como orlistat e supressores de apetite tais como sibutramina, fentermi-

na.

Um bloqueador de receptor de aldosterona inclui espironolactona e eplerenona.

Um bloqueador de receptor de endotelina inclui bosentan, etc.

5 Um inibidor de CETP refere-se a um composto que inibe o transporte mediado por proteína de transferência de éster colesterílico (CETP) de vários ésteres colesterílicos e triglicerídeos de HDL a LDL e VLDL. Tal atividade de inibição de CETP é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrões (por exemplo, Patente dos Estados Unidos nº 6.140.343). Os inibidores de CETP incluem aqueles descritos em Patente dos Estados Unidos nº 6.140.343 e Patente dos Estados Unidos nº 6.197.786. Inibidores de CETP descritos nestas patentes incluem compostos, tais como éster etílico de ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-diidro-
15 2H-quinolina-1-carboxílico, que é também conhecido como torcetrapib. Inibidores de CETP são também descritos em Patente dos Estados Unidos nº 6.723.752, que inclui vários inibidores de CETP incluindo (2R)-3-[[3-(4-Cloro-3-etil-fenóxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etóxi)-fenil]-metil]-amino}-1,1,1-trifluoro-2-propanol. Inibidores de CETP também incluem aqueles descritos em Pedido de Patente dos Estados Unidos nº de série 10/807.838 depositado em 23 de março de 2004. Patente dos Estados Unidos nº 5.512.548 descreve certos derivados de polipeptídeo tendo atividade como inibidores de CETP, também certos derivados de rosenonolactona inibitória de CETP e análogos contendo fosfato de éster colesterílico são descritos em *J. Antibiot.*,
20 49(8): 815- 816 (1996), e *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6:1951-1954 (1996), respectivamente. Além disso, os inibidores de CETP também incluem aqueles descritos em WO2000/017165, WO2005/095409 e WO2005/097806.

Um inibidor de Na₂K-ATPase pode ser usado para inibir a permuta de Na e K através das membranas celulares. Tal inibidor pode ser por exemplo digoxina.
30

Um bloqueador de receptor beta-adrenérgico inclui porém não é limitado a: esmolol especialmente o cloridrato deste; acebutolol, que pode

ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.857.952; alprenolol, que pode ser preparado como descrito em Pedido de Patente de Países Baixos nº 6.605.692; amosulalol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.217.305; arotinolol, que pode ser
5 preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.932.400; atenolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.663.607 ou 3.836.671; befunolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.853.923; betaxolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.252.984;
10 bevantolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.857.981; bisoprolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.171.370; bopindolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.340.541; bucumolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos
15 nº 3.663.570; bufetolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.723.476; bufuralol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.929.836; bunitrolol, que pode ser preparado como descrito em Patentes dos Estados Unidos nº 3.940.489 e 3.961.071; buprandolol, que pode ser preparado como descrito em Patente
20 dos Estados Unidos nº 3.309.406; cloridrato de butiridina, que pode ser preparado como descrito em Patente da França nº 1.390.056; butofilolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.252.825; carazolol, que pode ser preparado como descrito em Patente Alemã nº 2.240.599; carteolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.910.924; carvedilol, que pode ser preparado
25 como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.503.067; celiprolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.034.009; cetamolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.059.622; cloranolol, que pode ser preparado como descrito em Patente Alemã nº 2.213.044; dilevalol, que pode ser preparado
30 como descrito em Clifton e outro, Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670; epanolol, que pode ser preparado como descrito em Pedido de Publica-

ção de Patente Europeu nº 41.491; indenolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.045.482; labetalol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.012.444; levobunolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.463.176; mepindolol, que pode ser preparado como descrito em Seeman e outro, *Helv. Chim. Acta*, 1971, 54, 241; metipranolol, que pode ser preparado como descrito em Pedido de Patente da Tchecoslováquia nº 128.471; metoprolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.873.600; moprolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.501.7691; nadolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.935.267; nadoxolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.819.702; nebivalol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.654.362; nipradilol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.394.382; oxprenolol, que pode ser preparado como descrito em Patente Britânica nº 1.077.603; perbutolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.551.493; pindolol, que pode ser preparado como descrito em Patente Suíça nº 469.002 e 472.404; practolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.408.387; pronetalol, que pode ser preparado como descrito em Patente Britânica nº 909.357; propranolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.337.628 e 3.520.919; sotalol, que pode ser preparado como descrito em Uloth e outro, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1966, 9, 88; sufinalol, que pode ser preparado como descrito em Patente Alemã nº 2.728.641; talindol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.935.259 e 4.038.313; tertatolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.960.891; tilisolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.129.565; timolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.655.663; toliprolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.432.545; e xibenolol, que pode ser preparado como

descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.018.824.

Um bloqueador de receptor alfa-adrenérgico inclui porém não é limitado a: amosulalol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.217.307; arotinolol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.932.400; dapiprazol, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.252.721; doxazosina, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.188.390; fenspirida, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.399.192; indoramina, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.527.761; labetolol, que pode ser preparado como descrito acima; naftopidil, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.997.666; nicergolina, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.228.943; prazosin, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.511.836; tansulosin, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 4.703.063; tolazolina, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 2.161.938; trimazosin, que pode ser preparado como descrito em Patente dos Estados Unidos nº 3.669.968; e ioimbina, que pode ser isolado de fontes naturais de acordo com métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

Os peptídeos natriuréticos constituem uma família de peptídeos que incluem os peptídeos atriais (ANP), derivados de cérebro (BNP) e natriuréticos tipo C (CNP). Os peptídeos natriuréticos executam vasodilatação, natriurese, diurese, liberação de aldosterona diminuída, crescimento celular diminuído, e inibição do sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona indicando seu envolvimento na regulação de pressão sanguínea e de equilíbrio de sódio e água. Inibidores de endopeptidase neutra 24.11 (NEP) impedem a degradação de peptídeos natriuréticos e evocam ações farmacológicas potencialmente benéficas no manuseio de diversos distúrbios cardiovasculares. Um inibidor de NEP útil na referida combinação é um agente selecionado do grupo representado por candoxatril, sinorfan, SCH 34826 e SCH 42495.

Um agente inotrópico é selecionado do grupo consistindo em: digoxina, digitoxina, digitálicos, dobutamina, dopamina, epinefrina, milrinona, amrinona e norepinefrina, etc.

Um composto da presente invenção pode ser administrado simultaneamente, antes ou após o outro ingrediente ativo, separadamente
5 pela mesma ou diferente rotina de administração ou juntos na mesma formulação farmacêutica.

Além disso, as combinações como descrito acima podem ser administradas a um indivíduo por meio de administração (uso) simultânea,
10 separada ou sequencial. Administração (uso) simultânea pode ocorrer na forma de uma combinação fixa com dois ou três ou mais ingredientes ativos, ou simultaneamente administrando-se dois ou três ou mais compostos que são formulados independentemente. Administração (uso) sequencial preferi-
15 ativos de uma combinação em um ponto do tempo, outros compostos ou ingredientes ativos em um diferente ponto do tempo, isto é, de uma maneira cronicamente escalonada, preferivelmente de modo que a combinação mostre mais eficiência do que os compostos sozinhos administrados indepen-
dentemente (especialmente mostrando sinergismo). Administração (uso)
20 separada preferivelmente significa administração dos compostos ou ingredientes ativos da combinação independentemente um do outro em diferentes pontos do tempo, preferivelmente significando que dois, ou três ou mais compostos são administrados de modo que nenhuma sobreposição de níveis sanguíneos mensuráveis de ambos os compostos esteja presente de
25 uma maneira sobreposta (ao mesmo tempo).

Também combinações de dois ou três ou mais de administra-
ções sequencial, separada e simultânea são possíveis, preferivelmente de modo que os fármacos de composto de combinação mostrem um efeito te-
rapêutico comum que excede o efeito encontrado quando os fármacos de
30 composto de combinação são usados independentemente em intervalos de tempo tão grandes que nenhum efeito mútuo sobre sua eficiência terapêutica pode ser encontrado, um efeito sinérgico sendo especialmente preferido.

Adicionalmente, a presente invenção fornece:

- uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para uso como um medicamento;

5 - o uso de uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para o retardo de progressão e/ou tratamento de um distúrbio ou doença mediada por ou associada com aldosterona sintase, ou responsiva à inibição de aldosterona sintase, ou caracterizada por atividade anormal ou expressão de aldosterona sintase.

10 - o uso de uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para o retardo de progressão e/ou tratamento de um distúrbio ou doença mediada por ou associada com CYP11B1, ou responsiva à inibição de CYP11B1, ou caracterizada por atividade anormal ou expressão de CYP11B1.

15 - o uso de uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para o retardo de progressão e/ou tratamento de um distúrbio ou doença selecionada de hipocalemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular, insuficiência renal crônica, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, infarto pós-miocárdico, doenças cardíacas coronarianas, formação aumentada de colágeno, fibrose e remodelagem seguindo hipertensão e disfunção endotelial.

20 - o uso de uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardo de progressão e/ou tratamento de um distúrbio ou doença ou condição selecionada de síndrome de Cushing, nível de CYP11B1 excessivo, a síndrome de ACTH ectópica, a alteração em massa adrenocortical, complexo de Carney (CNC) de doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD), anorexia nervosa, envenenamento alcoólico crônico, síndrome de abstinência de nicotina ou cocaína, a síndrome de estresse pós-traumático, o dano cognitivo após um acidente vascular cerebral e o excesso de mineralocorticoide induzido por cortisol, etc.

30 A composição farmacêutica ou combinação da presente invenção pode ser em dosagem única de cerca de 1-1000 mg de ingredientes ati-

vos para um indivíduo de cerca de 50-70 kg, preferivelmente cerca de 1-500 mg, ou 1-250 mg, ou 1-200 mg, ou 1-100 mg de ingredientes ativos. A dosagem terapeuticamente eficaz de um composto, a composição farmacêutica, ou as combinações destas, é dependente das espécies do indivíduo, do peso corporal, idade e condição individual, o distúrbio ou doença ou a severidade destes sendo tratada. Um médico, clínico ou veterinário de experiência ordinária pode facilmente determinar a quantidade eficaz de cada dos ingredientes ativos necessários para prevenir, tratar ou inibir o progresso do distúrbio ou doença.

As propriedades de dosagem citadas acima são testes *in vitro* e *in vivo* demonstráveis usando vantajosamente mamíferos, por exemplo, camundongos, ratos, cães, macacos ou órgãos isolados, tecidos e preparações destes. Os compostos da presente invenção podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo, preferivelmente soluções aquosas, e *in vivo* enteralmente, parenteralmente, vantajosamente intravenosamente, intra-arterialmente, por exemplo, como uma suspensão ou em solução aquosa. A dosagem *in vitro* pode variar entre concentrações de cerca de 10^{-3} molar e 10^{-9} molar. A quantidade terapeuticamente eficaz *in vivo* pode variar dependendo da rotina de administração, entre cerca de 0,1 - 500 mg/kg, preferivelmente entre cerca de 0,1 - 100 mg/kg.

As atividades de um composto de acordo com a presente invenção podem ser estimadas pelos seguintes métodos *in vitro* & *in vivo* bem descritos na técnica. Veja Fieber, A e outro (2005), "Aldosterone Synthase Inhibitor Ameliorates Angiotensin II-Induced Organ Damage," *Circulation*, 111:3087-3094. A referência citada aqui é incorporada por referência em sua totalidade.

Em particular, as atividades inibitórias de aldosterona sintase *in vitro* podem ser determinadas pelo seguinte ensaio.

Linhagem de célula NCI-H295R de carcinoma adrenocortical humano é obtida de American Type Culture Collection (Manassas, VA). Suplemento (ITS)-A de insulina/transferrina/selênio (100x), DMEM/F-12, antibiótico/antimicótico (100x), e soro de bezerro fetal (FCS) são adquiridos de

Gibco (Grand Island, NY). Contas de ensaio de proximidade de cintilação (SPA) de PVT anticamundongo e placas de 96 cavidades NBS são obtidas de Amersham (Piscataway, NJ) e Corning (Acton, MA), respectivamente. Placas de base plana de 96 cavidades pretas sólidas foram adquiridas de
5 Costar (Corning, NY). Aldosterona e angiotensina (Ang II) são adquiridas de Sigma (St. Louis, MO). D-[1,2,6,7-³H(N)]aldosterona foi adquirida de PerkinElmer (Boston, MA). Soro Nu foi um produto de BD Biosciences (Franklin Lakes, NJ).

Para medição *in vitro* de atividade de aldosterona, células NCI-
10 H295R de carcinoma adrenocortical humano são semeadas em placas de 96 cavidades NBS em uma densidade de 25.000 células/cavidade em 100 µl de um meio de crescimento contendo DMEM/F12 suplementado com FCS a 10%, soro Nu a 2,5%, 1 µg de ITS/ml, e 1x de antibiótico/antimicótico. O meio é mudado após cultura durante 3 dias a 37 °C sob uma atmosfera de
15 5% de CO₂/95% de ar. No dia seguinte, células são enxaguadas com 100 µl de DMEM/F12 e incubadas com 100 µl de meio de tratamento contendo 1 µM de Ang II e um composto em diferentes concentrações em cavidades quadruplicadas a 37 °C durante 24 hr. No final da incubação, 50 µl de meio são retirados de cada cavidade para medição de produção de aldosterona
20 por um RIA usando anticorpos monoclonais antialdosterona de camundongo.

Medição de atividade de aldosterona pode também ser realizada usando um formato de placa de 96 cavidades. Cada amostra de teste é incubada com 0,02 µCi de D-[1,2,6,7-³H(N)]aldosterona e 0,3 µg de anticorpo antialdosterona em salina tamponada por fosfato (PBS) contendo Triton X-
25 100 a 0,1%, albumina de soro bovino a 0,1%, e 12% de glicerol em um volume total de 200 µl em temperatura ambiente durante 1 hr. Contas de SPA de PVT anticamundongo (50 µl) são então adicionadas a cada cavidade e incubadas durante a noite em temperatura ambiente antes da contagem em uma contadora de placa Microbeta. A quantidade de aldosterona em cada
30 amostra é calculada por comparação com uma curva padrão gerada usando quantidades conhecidas do hormônio.

As atividades inibitórias *in vivo* para aldosterona sintase podem

ser determinadas pelo seguinte ensaio.

Compostos testes (isto é, inibidores de aldosterona sintase potenciais) são representados *in vivo* em um modelo de rato consciente de hiperaldosteronismo secundário agudo. Ratos tipo selvagem são instrumentados cronicamente com cânulas arteriais e venosas de demora, que são exteriorizadas através de um sistema fixo/giratório. Os ratos de ambulatório são alojados em gaiolas especializadas para permitir amostragem sanguínea e administração de fármaco parenteral sem perturbar os animais. Angiotensina II é continuamente infundida intravenosamente em um nível suficiente para elevar a concentração de aldosterona plasmática (PAC) em ~200 vezes a 1-5 nM. Este aumento de PAC é sustentado em um nível estável durante pelo menos 8 - 9 horas. Compostos testes são administrados p.o. (por meio de gavagem oral) ou parenteralmente (por meio do catéter arterial) após uma hora de infusão de angiotensina II em um tempo quando PAC aumentou para um nível de estado constante. Amostras de sangue arterial são coletadas antes e em várias vezes (até 24 horas) após administração de agente de teste para determinação mais tardia de PAC e concentração de agente de teste. Destas medições, vários parâmetros podem ser derivados, por exemplo, 1) início e duração de redução de PAC pelo agente de teste, 2) parâmetros farmacocinéticos do agente de teste tais como meia vida, depuração, volume de distribuição, e biodisponibilidade oral, 3) resposta à dose/PAC, dose/concentração de agente de teste, e ligações de resposta à concentração de agente de teste/PAC, e 4) potências de dose e concentração e eficácia do agente de teste. Um composto teste bem-sucedido diminui a PAC e um modelo dependente de dose e tempo na faixa de dose de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg i.a. ou p.o.

As atividades inibitórias *in vitro* para CYP11B1 podem ser determinadas pelo seguinte ensaio.

A linhagem de célula NCI-H295R foi originalmente isolada de um carcinoma adrenocortical e foi caracterizada na literatura através da secreção estimulável de hormônios esteroides e da presença das enzimas essenciais para esteroidogênese. Desse modo, as células NCI-H295R têm Cyp11

B1 (esteroide 11 p-hidroxilase). As células exibem a propriedade fisiológica de células adrenocorticais fetais humanas zonalmente indiferenciadas que, entretanto, têm a capacidade de produzir os hormônios esteroides que são formados nas três zonas fenotipicamente distinguíveis no córtex adrenal a-

5 dulto.

As células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA) são cultivadas em Meio F-12 Eagle'Ham Modificado de Dulbecco (DME/F12), que foi suplementado com Soro Ulroser SF (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, França), insulina, transferrina, selenita

10 (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin lakes, NJ, USA) e antibióticos em vasos de cultura celular de 75 cm² a 37°C e em uma atmosfera de 95% de ar-5% de dióxido de carbono. As células são subsequentemente transferidas para formação de colônia em um vaso de incubação de 24 cavidades. Elas são cultivadas aqui em meio DME/F12, que é agora suplementado com

15 soro bovino a 0,1% em vez de Ultroser SF durante 24 horas. O experimento é iniciado cultivando-se as células em meio DME/F12 que é suplementado com albumina de soro bovino a 0,1% e composto teste, na presença ou ausência de estimulantes de célula, durante 72 horas. A substância de teste é adicionada em uma faixa de concentração de 0,2 nanomolar a 20 milimolares.

20 Estimulantes de célula que podem ser usados são angiotensina 11 (1D ou 100 nanomolares), íons de potássio (16 milimolares), forskolina (10 micromolares) ou uma combinação de dois estimulantes.

A excreção de aldosterona, cortisol, corticosterona e estradiol/estrona no meio de cultura pode ser detectada e quantificada por anticorpos monoclonais específicos, comercialmente disponíveis em radioimunoensaios de acordo com as instruções do fabricante.

25

Inibição da liberação de certos esteroides pode ser usada como uma medida da inibição de enzima respectiva pelos compostos testes adicionados. A inibição dependente de dose de atividade enzimática por um composto é calculada por meio de uma plotagem de inibição que é caracterizada por uma IC50.

30

Os valores de IC50 para compostos testes ativos são verificados

por uma análise de regressão linear simples a fim de construir plotagens de inibição sem sobrecarga de dados. A plotagem de inibição é calculada por ajuste de uma função logística de 4 parâmetros aos pontos de dados brutos usando o método dos mínimos quadrados. A equação da função logística de 4 parâmetros é calculada como segue: $Y = (d-a) / ((1 + (x/c)^b)) + a$ onde: a = nível de dados mínimo, b = gradiente, c = ICED, d = nível de dados máximo, x = concentração inibidora.

Tabela 1. Atividade Inibitória de Compostos

#		Nomes	AS IC ₅₀ (nM)	11B1 % I @ 100 nM
1	Ent-2	Éster isopropílico de ácido 3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	44	99
2	R	Éster 3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-ílico de ácido propiônico	21	
3	Ent-2	Éster isopropílico de ácido 3-[7-(pirrolidina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico	215	87
4	R	Éster isopropílico de ácido 3-(6-acetilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	85	
5	R	Éster isopropílico de ácido 3-(7-metanossulfonil-metil-amino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	352	
6	R	Éster isopropílico de ácido 3-(7-ciano-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	197	
7	R	Éster isopropílico de ácido 3-(6-ciclopropil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	268	

#		Nomes	AS IC ₅₀ (nM)	11B1 % I @ 100 nM
8	Ent-2	1-(4,4-Dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-5-etil-1H-imidazol	35	100
9	Ent-2	1-(4,4-Dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-5-etil-1H-imidazol	6	100
10	Ent-1	Éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	27	99
11	Ent-1	Éster metílico de ácido 3-(<i>cis</i> -4-hidróxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen- <i>r</i> -1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	59	100
12	Ent-2	Éster metílico de ácido 3-(<i>cis</i> -4-hidróxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen- <i>r</i> -1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	14	
13	R	Éster metílico de ácido 3-(4-benzilamino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1il)-3H-imidazol-4-carboxílico	696	60
14	R	1-(3,3-Dimetil-tiocroman-4-il)-1H-imidazol	125	92
15	Ent-1	Éster isopropílico de ácido 3-croman-4-il-3H-imidazol-4-carboxílico	103	65
16	Ent-2	Éster isopropílico de ácido 3-croman-4-il-3H-imidazol-4-carboxílico	150	
17	R	Éster metílico de ácido espiro[ciclopentano-1,2'-[3'-(7'-metil-croman-4'-il)-3'H-imidazol-4'-carboxílico]]	175	100
18	R	5-Benzilóxi-1-isotiocroman-4-il-1H-imidazol	152	

#		Nomes	AS IC ₅₀ (nM)	11B1 % I @ 100 nM
19	R	Benzilamida de ácido 3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	17	
20	R	(2-Hidróxi-etil)-amida de ácido 3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	6	
21	R	5-[3-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-3-metil-[1,2,4]oxadiazol	129	98
22	R	1-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-5-etil-1H-imidazol	194	100
23	Ent-2	1-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-5-etoximetil-1H-imidazol	3	97
23	R	3-Imidazol-1-il-2,2-dimetil-indan-1-ona	760	
24	R	[3-(2,2-Dimetil-1,1-dioxo-2,3-diidro-1H-1λ ⁶ -benzo[b]tiofen-3-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol	194	93
25	R	Éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	46	96
26	R	Éster isopropílico de ácido 3-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclopten-5-il)-3H-imidazol-4-carboxílico	5	99

Ent-1: o primeiro enantiômero de eluição. Ent-2: o segundo enantiômero de eluição. AS: aldosterona sintase; 11B1: CYP11B1; 1%: porcentagem da taxa inibitória.

Abreviações

- 5 aq.: aquoso
 CDI: 1,1;-carbonildiimidazol
 DAST: trifluoreto de (dietilamino)sulfur

	DCM:	diclorometano
	DIBAL-H:	hidreto de diisobutilalumínio
	DMAP:	4-dimetilaminopiridina
	DME:	dimetoxietano
5	DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO:	dimetilsulfóxido
	EtOH:	etanol
	ESI:	ionização por eletrovaporização
	h:	horas
10	HPLC:	cromatografia líquida de pressão elevada
	HRMS:	espectrometria de massa de alta resolução
	IPA:	isopropanol
	IR:	espectroscópio de infravermelho
	KHMDS:	hexametildisilazida de potássio
15	LAH:	hidreto de alumínio de lítio
	LC-MS:	cromatografia líquida/espectrometria de massa
	LDA:	diisoproilamida de lítio
	LHMDS:	hexametildisilazida de lítio
	min:	minutos
20	MS:	espectrometria de massa
	NBS:	<i>N</i> -bromosucinimida
	NMR:	ressonância magnética nuclear
	sat.:	saturado
	TBSCl:	cloreto de <i>terc</i> -butildimetilsilila
25	TFA:	ácido trifluoroacético
	THF:	tetraidrofurano
	TMEDA:	tetrametiletilenodiamina
	TBS:	dimetilsilila de <i>terc</i> -butila
	TMSCl:	cloreto de trimetilsilila
30	TLC:	cromatografia de camada fina
	Tr:	tritila
	t _r :	tempo de retenção

w/: com

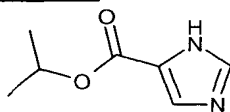
EXEMPLOS

Os seguintes exemplos destinam-se a ilustrar a invenção e não devem ser construídos como sendo limitações desta. As temperaturas são fornecidas em graus centígrados. Se não mencionado de outra maneira, todas as evaporações são realizadas sob pressão reduzida, preferivelmente entre cerca de 15 mmHg e 100 mmHg (= 20 - 133 mbar). A estrutura de produtos finais, intermediários e materiais de partida é confirmada por métodos analíticos padrões, por exemplo, características espectroscópicas e/ou microanálise, por exemplo, MS, IR, NMR. As abreviações usadas são aquelas convencionais na técnica. Os compostos nos seguintes exemplos foram descobertos ter valores de IC₅₀ na faixa de cerca de 1 nM a cerca de 1000 nM para aldosterona sintase e ter valores de inibição percentual na faixa de cerca de 10% a cerca de 100% para CYP11B1 a 1 µM de concentrações.

EXEMPLOS PARA O ESQUEMA GERAL 1

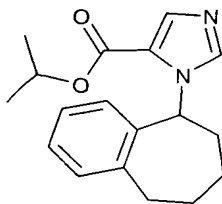
EXEMPLO 1

a) 4-imidazolcarboxilato de isopropila



Ao ácido imidazol-4-carboxílico (CAS# 1072-84-0, 3,0 g, 26,7 mmol) em propan-2-ol (60 mL) é adicionado cloreto de tionila (15,9 g, 13,4 mmol) e a solução é refluxada durante a noite. Os voláteis são removidos em vácuo e o resíduo é dividido entre acetato de etila e hidróxido de sódio aquoso a 4 M. A camada orgânica é secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer éster isopropílico de ácido imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) *m/z* 155,0 (M+H)⁺.

b) Éster isopropílico de ácido 3-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclohepten-5-il)-3H-imidazol-4-carboxílico.



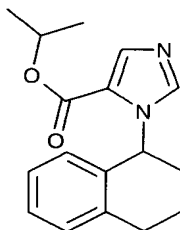
A uma solução de 4-imidazolcarboxilato de isopropila (601 mg, 3,9 mmol) em THF (30 mL) é adicionado 6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclopten-5-ol (CAS# 35550-94-8, 487 mg, 3,0 mmol), que pode ser preparado como descrito em Ollivier, R.; e outro. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, *40*, 952-960, seguido por trifenilfosfina (1,02 g, 3,9 mmol). A reação é resfriada para 0 °C e azodicarboxilato de diisopropila (755 μ L, 3,9 mmol) é adicionado. A reação é permitida aquecer para a temperatura ambiente e agitada até a análise de LC-MS indicar consumo completo de 6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclopten-5-ol. A mistura reacional é diluída com NaHCO₃ aquoso saturado e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:1) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclopten-5-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; HRMS: (ESI) *m/z* 299,1775 [(M+H)⁺; calculada para C₁₈H₂₃N₂O₂: 299,1760]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,50 (m, 1 H), 1,87 - 2,24 (m, 4 H), 2,37 - 2,49 (m, 1 H), 2,85 - 2,95 (m, 1 H), 2,97 - 3,09 (m, 1 H), 4,99 - 5,14 (m, 1 H), 5,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 6,97 - 7,08 (m, 1 H), 7,08 - 7,21 (m, 2 H), 7,82 - 7,93 (m, 2 H). O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico, seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster isopropílico de ácido 3-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclopten-5-il)-3H-imidazol-4-carboxílico.

c) Éster isopropílico de ácido (R)- e (S)- 3-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclopten-5-il)-3H-imidazol-4-carboxílico.

A resolução dos enantiômeros da base livre do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak AD-H com uma fase móvel de etanol-heptano de 2,3:1 para fornecer éster isopropílico de ácido (R)- 3-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclopten-5-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (*t_r* = 12,1 min) e éster isopropílico de ácido (S)- 3-(6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclopten-5-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (*t_r* = 14,8 min).

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 1:

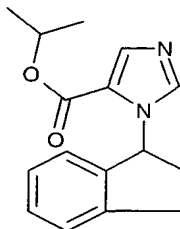
Éster isopropílico de ácido (R)- e (S)- 3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



5 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) do sal de HCl: δ ppm 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,71 - 1,82 (m, 1 H), 1,89 - 1,99 (m, 1 H), 2,27 - 2,42 (m, 2 H), 2,92 (ddd, J = 16,9, 9,3, 5,3 Hz, 1 H), 3,06 (dt, J = 16,9, 5,3 Hz, 1 H), 5,35 (sept, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,57 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 2 H), 8,32 (s, 1 H),
10 8,54 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 285,2 ($M+H$) $^+$.

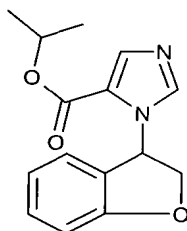
A resolução dos enantiômeros da base livre do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com uma fase móvel de acetato de etila-hexanos de 15:85 para fornecer éster isopropílico de ácido (R)-3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (t_r =
15 27,6 min) e éster isopropílico de ácido (S)- 3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (t_r = 14,9 min).

Éster isopropílico de ácido 3-indan-1-il-3H-imidazol-4-carboxílico



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,07 - 2,22 (m, 1 H), 2,67 - 2,90 (m, 1 H), 2,91 - 3,19 (m, 2 H), 5,15 - 5,34 (m, 1 H), 6,54 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1 H), 7,22 - 7,31 (m, 3 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 271 ($M+H$) $^+$

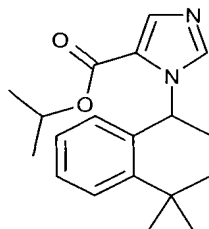
Éster isopropílico de ácido (R)- e (S)-3-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,33 - 1,48 (m, 6 H), 4,51 (dd, $J = 11,1, 2,5$ Hz, 1 H), 4,88 (dd, $J = 10,9, 7,6$ Hz, 1 H), 5,15 - 5,38 (m, 1 H), 6,58 (dd, $J = 7,6, 2,5$ Hz, 1 H), 6,93 - 7,13 (m, 2 H), 7,31 - 7,45 (m, 3 H), 7,83 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

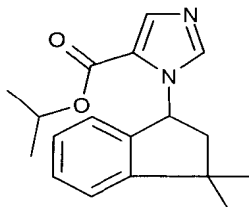
- 5 A resolução dos enantiômeros da base livre do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak AS-H com uma fase móvel de isopropanol-heptano de 1:9 para fornecer éster isopropílico de ácido (*R*)-3-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-carboxílico ($t_r = 14,2$ min) e éster isopropílico de ácido (*S*)-3-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-carboxílico ($t_r = 17,8$ min).

Éster isopropílico de ácido 3-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



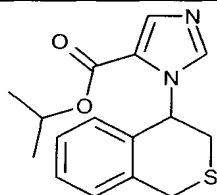
- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,31 (s, 3 H), 1,36 - 1,42 (m, 9 H), 1,60 - 1,69 (m, 2 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 2,23 - 2,38 (m, 1 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 6,23 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,78 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H); MS: (ESI) m/z 313,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Éster isopropílico de ácido 3-(3,3-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,31 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,38 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 1,99 (dd, $J = 13,3, 6,7$ Hz, 1 H), 2,72 (dd, $J = 13,3, 7,7$ Hz, 1 H), 5,20 - 5,30 (m, 1 H), 6,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 7,38 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,80 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H); MS: (ESI) m/z 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

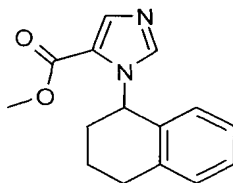
Éster isopropílico de ácido 3-isotiocroman-4-il-3H-imidazol-4-carboxílico



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,35 - 1,42 (m, 6 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 3,34 (dd, $J = 14,4, 3,5$ Hz, 1 H), 3,73 (dd, $J = 16,4, 1,5$ Hz, 1 H), 4,04 (d, $J = 16,4$ Hz, 1 H), 5,18 - 5,29 (m, 1 H), 6,46 (t, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,36 (m, 4 H), 7,79 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H); MS: (ESI) m/z 303,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO 2

a) Éster metílico de ácido 3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



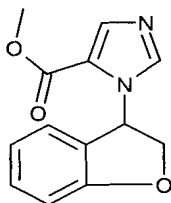
A uma solução de 1,2,3,4-tetraidro-1-naftol (CAS# 529-33-9, 1,00 g, 6,74 mmol), que pode ser preparada como descrito em Ollivier, R.; e outro, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, 40, 952-960, em THF (60 mL), a 0 °C são adicionados 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 0,85 g, 6,74 mmol) e trifetilfosfina, seguido por azodicarboxilato de diisopropila (1,36 g, 6,74 mmol). O banho de resfriamento é em seguida removido. Após 16 horas, o solvente é evaporado em vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (eluição com acetato de etila) para fornecer um produto parcialmente purificado, que é dissolvido em acetato de etila e extraído com HCl aquoso a 1 M. A camada aquosa é basificada para

um pH de aproximadamente 9 com NaOH aquoso a 2 M, e em seguida extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas são combinadas, secadas com MgSO_4 , filtradas, e concentradas para fornecer éster metílico de ácido 3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico;

5 MS: (ESI) m/z 257,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. O sal de HNO_3 do composto título é preparado dissolvendo-se a base livre em metanol, seguido por tratamento com um excesso de uma solução de 1:1 de $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{O}$. Concentração e trituração com éter dietílico e metanol, fornecem o sal de ácido nítrico de éster metílico de ácido 3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; ¹H NMR
10 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,66 - 1,87 (m, 2 H), 2,11 - 2,33 (m, 2 H), 2,81 (dt, $J = 17,2, 6,5$ Hz, 1 H), 2,93 (dt, $J = 17,2, 6,0$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 6,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 1 H), 7,21 - 7,35 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H).

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira
15 similar como o Exemplo 2:

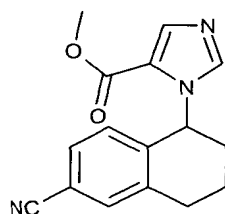
Éster metílico de ácido (R)- e (S)-3-(2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,33 - 1,48 (m, 6 H), 4,51 (dd, $J = 11,1, 2,5$ Hz, 1 H), 4,88 (dd, $J = 10,9, 7,6$ Hz, 1 H), 5,15 -
20 5,38 (m, 1 H), 6,58 (dd, $J = 7,6, 2,5$ Hz, 1 H), 6,93 - 7,13 (m, 2 H), 7,31 - 7,45 (m, 3 H), 7,83 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 271 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

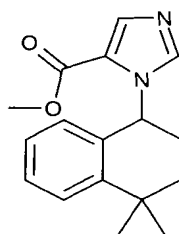
A resolução dos enantiômeros da base livre do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak AS-H com uma fase móvel de 1:9 de isopropanol-heptano para fornecer LDD871 ($t_r = 10,6$ min) e
25 LDD872 ($t_r = 12,2$ min).

Éster metílico de ácido 3-(6-ciano-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



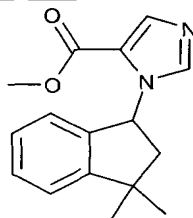
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,83 - 1,96 (m, 2 H), 2,11 - 2,20 (m, 1 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 2,84 - 2,93 (m, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 6,31 - 6,36 (m, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 289,19 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Éster metílico de ácido 3-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,31 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 1,60 - 1,77 (m, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 1 H), 2,24 - 2,37 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 6,23 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 285,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Éster metílico de ácido 3-(3,3-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



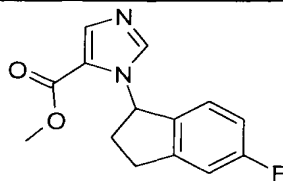
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,31 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,98 (dd, $J = 13,4, 6,6$ Hz, 1 H), 2,71 (dd, $J = 13,4, 7,8$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 6,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 7,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 271 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

A resolução dos enantiômeros do composto título é obtida por

HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano:etanol de 1:1 para fornecer dois enantiômeros ($t_r = 9,5$ min, e $t_r = 15,0$ min)

EXEMPLO 3

a) Éster metílico de ácido 3-(5-fluoro-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



5 A uma solução de 5-fluoroindanona (CAS# 700-84-5, 0,942 g, 6,274 mmol) em metanol (15 mL) a 0 °C é adicionado boroidreto de sódio (0,356 g, 9,411 mmol) em uma porção. O banho de resfriamento é removido e após 2 horas, a mistura é vertida em água (100 mL) e os orgânicos voláteis são removidos em vácuo. Extração com diclorometano, secagem sobre

10 sulfato de magnésio, filtragem através de um tampão de algodão e concentração fornecem 5-fluoro-indan-1-ol, que é usado na próxima etapa sem outra purificação.

A uma solução de 5-fluoro-indan-1-ol (0,293 g, 1,925 mmol) e 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 0,163 g, 1,290 mmol) em

15 THF (10 mL) a 0 °C são adicionados $p\text{Me}_2\text{NPhP(Ph)}_2$ (0,619 g, 1,925 mmol) e azodicarboxilato de diisopropila (94%, 0,414 g, 1,925 mmol). Após 1 hora a mistura é aquecida para a temperatura ambiente e após 18 horas é diluída com acetato de etila e extraída com HCl aquoso a 1 M. Os extratos são resfriados para 0 °C, e o pH é ajustado para aproximadamente 9 com NaOH

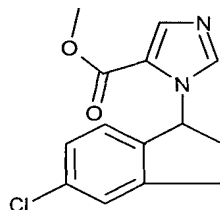
20 aquoso a 4 M gelado. A fase aquosa básica é extraída três vezes com diclorometano, e as fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas através de um tampão de algodão, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (elução com diclorometano-metanol, 1:0 a 99:1 a 49:1) para fornecer éster metílico

25 de ácido 3-(5-fluoro-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 261,0 ($M+H$)⁺. O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster metílico de ácido 3-(5-fluoro-indan-1-il)-3H-

imidazol-4-carboxílico; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 2,71 - 2,85 (m, 1 H), 2,87 - 3,00 (m, 1 H), 3,00 - 3,14 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 6,47 (dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz, 1 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 7,01 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J = 8,6, 5,1$ Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H).

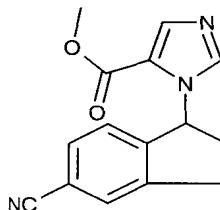
5 Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 3:

Éster metílico de ácido 3-(5-cloro-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



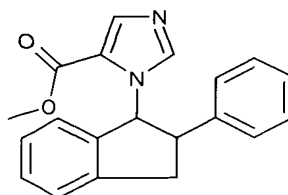
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) do sal de HCl: δ ppm 2,10 - 2,18 (m, 1 H), 2,76 - 2,85 (m, 1 H), 2,93 - 3,01 (m, 1 H), 3,05 - 3,13 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 6,51 (dd, $J = 7,6, 5,1$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,25 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 276,9, 278,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Éster metílico de ácido 3-(5-ciano-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



^1H NMR (400 MHz, MeOD) da base livre: δ ppm 2,33 - 2,42 (m, 1 H), 2,84 - 2,94 (m, 1 H), 3,09 - 3,17 (m, 1 H), 3,24 - 3,32 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 6,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,79 (br. s., 1 H), 7,80 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 268,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Éster metílico de ácido cis- e trans-3-(2-fenil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

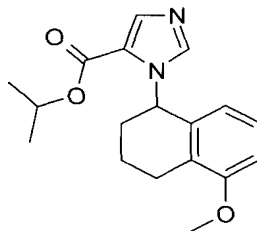


construção do composto título por meio do método descrito no Exemplo 3 pode ser preparado como descrito por Christol, H.; e outro, *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 1960, 1696-1699.

MS: (ESI) m/z 319,11 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) de uma
 5 mistura de aproximadamente 1:1 de diastereômeros: δ ppm 3,24 (dd, J = 15,9, 8,1 Hz, 1 H), 3,34 - 3,54 (m, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,69 - 3,72 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,12 (q, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,80 - 6,90 (m, 4 H), 7,04 - 7,20 (m, 6 H), 7,23 - 7,49 (m, 11 H), 7,51 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

10 EXEMPLO 4

a) Éster isopropílico de ácido 3-(5-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



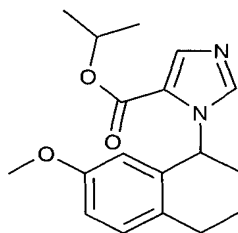
A uma solução de 5-metóxi-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (CAS# 33892-75-0, 10 g, 5,67 mmol) em metanol (40 mL) e diclorometano (5 mL) a
 15 0 °C é adicionado boroidreto de sódio (0,579 g, 8,51 mmol) em uma porção. O banho de resfriamento é removido e após 1,5 hora, a mistura é vertida em água (75 mL) e os orgânicos voláteis são removidos em vácuo. Extração com diclorometano, secagem sobre sulfato de sódio, filtragem através de um tampão de algodão e concentração fornecem 5-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-
 20 naftalen-1-ol, que é usado na próxima etapa sem outra purificação.

A uma suspensão de 5-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol (0,150 g, 0,842 mmol) e 4-imidazolcarboxilato de isopropila (0,087 g, 0,564 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 1, em THF (5 mL) a 0 °C é adicionado trifenilfosfina (0,221 g, 0,842 mmol) seguido por azodi-
 25 carboxilato de diisopropila (94%, 0,181 g, 0,842 mmol). Após 1 hora a mistura é diluída com acetato de etila e extraída duas vezes com HCl aquoso a 1 M. A fase aquosa é basificada para um pH de aproximadamente 9 com Na-

OH aquoso a 2 M e é extraída três vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas para fornecer um resíduo incolor, que é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (eluição com diclorometano-metanol, 99:1) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(5-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 315,1 ($M+H$)⁺. O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico, seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster isopropílico de ácido 3-(5-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,45 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,62 - 1,72 (m, 1 H), 1,90 - 1,97 (m, 1 H), 2,26 - 2,34 (m, 2 H), 2,66 - 2,74 (m, 1 H), 2,95 - 3,02 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,30 - 5,40 (m, 1 H), 6,53 (t, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H).

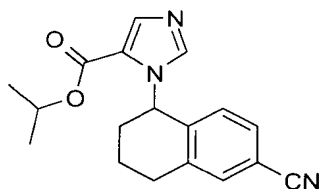
Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 4:

Éster isopropílico de ácido 3-(7-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



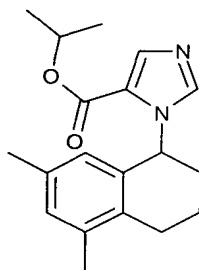
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) do sal de HCl: δ ppm 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,63 - 1,73 (m, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 2,04 - 2,12 (m, 1 H), 2,14 - 2,22 (m, 1 H), 2,72 - 2,79 (m, 1 H), 2,87 (dt, J = 16,7, 5,5 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 5,23 (sept, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,23 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 315,1 ($M+H$)⁺.

Éster isopropílico de ácido 3-(6-ciano-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



^1H NMR (400 MHz, MeOD) do sal de HCl: δ ppm 1,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,42 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,86 - 2,03 (m, 2 H), 2,30 - 2,45 (m, 2 H), 2,97 (dt, $J = 17,4, 6,5$ Hz, 1 H), 3,10 (dt, $J = 17,4, 6,3$ Hz, 1 H), 5,28 (sept, $J = 6,3$, 1 H), 6,55 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,56 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 310,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

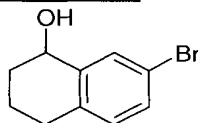
Éster isopropílico de ácido 3-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



^1H NMR (400 MHz, MeOD) do sal de HCl δ ppm 1,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H), 1,45 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,58 - 1,74 (m, 1 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 2,24 - 2,29 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,64 - 2,73 (m, 1 H), 2,90 (dt, $J = 17,4, 5,0$ Hz, 1 H), 5,29 - 5,38 (m, 1 H), 6,44 (t, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 313,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EXEMPLO 5

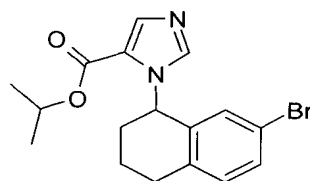
a) 7-Bromo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol



A uma solução de 7-bromo-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (CAS# 32281-97-3, 3,5 g, 0,015 mol) em metanol (7 mL) e diclorometano (10 mL) a 0 °C é adicionado boroidreto de sódio (1,47 g, 0,038 mol) em uma porção. O banho de resfriamento é removido e após 1,5 hora, a mistura é vertida em água e os orgânicos voláteis são removidos em vácuo. Extração com diclo-

rometano, secagem sobre sulfato de sódio, filtração através de um tampão de algodão e concentração em vácuo fornecem 7-bromo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,72 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 1,74 - 1,90 (m, 2 H), 1,92 - 2,07 (m, 2 H), 2,62 - 2,71 (m, 1 H), 2,73 - 2,82 (m, 1 H), 4,73 - 4,77 (m, 1 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,31 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H).

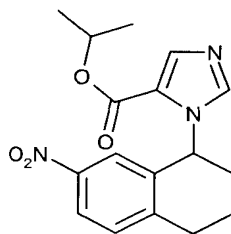
b) Éster isopropílico de ácido 3-(7-bromo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



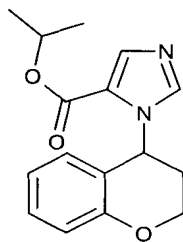
A uma suspensão de 7-bromo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol (2,5 g, 11,0 mmol) e 4-imidazolcarboxilato de isopropila (1,18 g, 7,66 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 1, (2,33 g, 10,98 mmol) em THF (20 mL) a 0 °C são adicionados trifenilfosfina e azodicarboxilato de dimetila (40% em peso em tolueno, 4,01 g, 10,98 mmol). Após 10 min, o banho de resfriamento é removido e após outros 30 min, água é adicionada e a mistura é extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas são secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia de sílica gel (eluição com misturas de hexanos-acetato de etila) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(7-bromo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 363,02, 365,02 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,42 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H), 1,44 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,73 - 1,84 (m, 1 H), 1,89 - 1,98 (m, 1 H), 2,26 - 2,40 (m, 2 H), 2,82 - 2,91 (m, 1 H), 3,00 (dt, $J = 17,2, 5,6$ Hz, 1 H), 5,27 - 5,37 (m, 1 H), 6,50 (t, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,51 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,50 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H).

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 5:

Éster isopropílico de ácido 3-(7-nitro-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-

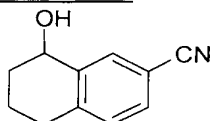
imidazol-4-carboxílico

^1H NMR (400 MHz, MeOD) do sal de HCl: δ ppm 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,94 - 2,01 (m, 2 H), 2,32 - 2,37 (m, 2 H), 3,02 (dt, J = 17,7, 6,0 Hz, 1 H), 3,17 (dt, J = 17,7, 6,8 Hz, 1 H), 5,20 (sept, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,41 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H); MS: (ESI) m/z 330,2 ($M+H$) $^+$.

Éster isopropílico de ácido 3-croman-4-il-3H-imidazol-4-carboxílico

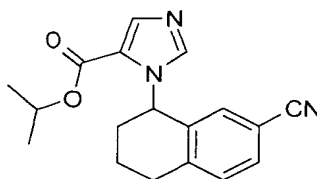
^1H NMR (400 MHz, MeOD) do sal de HCl: δ ppm 1,40 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 2,32 - 2,39 (m, 1 H), 2,43 - 2,52 (m, 1 H), 4,02 - 4,08 (m, 1 H), 4,31 (dd, J = 11,4, 4,3 Hz, 1 H), 5,26 (sept, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,30 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,94 - 6,97 (m, 2 H), 7,02 - 7,05 (m, 1 H), 7,29 - 7,33 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 287,0 ($M+H$) $^+$.

A resolução dos enantiômeros da base livre do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com uma fase móvel de isopropanol-heptano de 1:19 para fornecer dois enantiômeros (t_r = 12,7 min, e t_r = 17,3 min).

EXEMPLO 6a) 7-Ciano-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol

g, 3,11 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 5, em DMF (6,5 mL) é adicionado cianeto de zinco (0,274 g, 2,33 mmol). Quatro ciclos de enchimento de nitrogênio-evacuação são realizados e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0,072 g, 0,062 mmol) é adicionado. A mistura é aquecida para 95 °C até a reação ser concluída, depois do que água e éter dietílico são adicionados. A mistura é filtrada através de Celite® e a fase orgânica é lavada com água, secada com MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer 7-ciano-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 - 1,92 (m, 2 H), 1,95 - 2,13 (m, 2 H), 2,73 - 2,94 (m, 2 H), 4,77 - 4,80 (m, 1 H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,79 (br. s, 1 H).

b) Éster isopropílico de ácido 3-(7-ciano-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

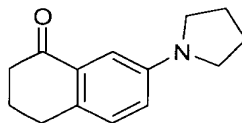


A uma suspensão de 7-ciano-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol (0,298 g, 1,72 mmol) e 4-imidazolcarboxilato de isopropila (0,185 g, 1,204 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 1, em THF (10 mL) a 0 °C é adicionado trifenilfosfina (0,451 g, 1,72 mmol), seguido por azodicarboxilato de diisopropila (94%, 0,369 g, 1,72 mmol). Após 1 hora a mistura é diluída com acetato de etila e lavada com água. A fase orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia de sílica gel (elução com misturas de hexanos-acetato de etila) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(7-ciano-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) *m/z* 310,1 (*M*+H)⁺. O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster isopropílico de ácido 3-(7-ciano-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 1,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,90 - 1,98 (m, 2 H), 2,29 - 2,33 (m, 2 H), 2,97

(dt, $J = 17,7, 6,3$ Hz, 1 H), 3,12 (dd, $J = 17,7, 6,8$ Hz, 1 H), 5,21 (sept, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 6,35 (t, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,62 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H).

EXEMPLO 7

5 a) 7-Pirrolidin-1-il-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona

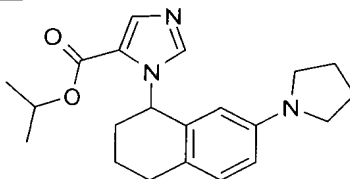


Um frasco seco é carregado com 7-bromo-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (CAS# 32281-97-3, 0,102 g, 0,454 mmol), pirrolidina (0,065 g, 0,909 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)-bifenila (0,020 g, 0,067 mmol), terc-butóxido de sódio (0,087 g, 0,905 mmol) e tolueno (3 mL). O frasco é evacuado e en-

10 chido com nitrogênio três vezes. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,041 g, 0,045 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida ao refluxo durante 3 horas, depois do que a mistura é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com diclorometano e lavada com água. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio e con-

15 centrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia de sílica gel (elução com misturas de hexanos-acetato de etila) para fornecer 7-pirrolidin-1-il-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,99 - 2,03 (m, 4 H), 2,06 - 2,14 (m, 2 H), 2,60 - 2,65 (m, 2 H), 2,87 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 3,28 - 3,35 (m, 4 H), 6,75 (dd, $J = 8,3, 2,8$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H).

20 b) Éster isopropílico de ácido 3-(7-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



A uma solução de 7-pirrolidin-1-il-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (0,548 g, 2,55 mmol) em metanol (20 mL) a 0 °C é adicionado boroidreto de sódio (0,241 g, 3,54 mmol) e a reação é agitada durante 1,5 hora, depois do

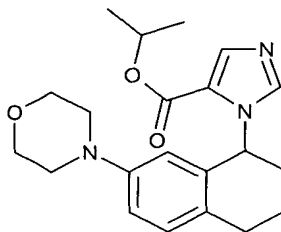
25 que água é adicionada e os voláteis são removidos em vácuo. A mistura é extraída com diclorometano. A fase orgânica é secada sobre sulfato de só-

dio, filtrada, e concentrada para fornecer 7-pirrolidin-1-il-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ol, que é usado na próxima etapa sem outra purificação.

A uma suspensão de 7-pirrolidin-1-il-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ol (0,300 g, 1,382 mmol), e 4-imidazolcarboxilato de isopropila (0,149 g, 0,967 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 1, em THF (10 mL) a 0 °C são adicionados trifetilfosfina (0,293 g, 1,382 mmol) e azodicarboxilato de dimetila (40% em peso em tolueno, 0,505 g, 1,382 mmol). Após 10 minutos, o banho de resfriamento é removido e a mistura é agitada durante outros 30 minutos. Água é adicionada e a mistura é extraída com acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia de sílica gel (eluição com misturas de hexanos-acetato de etila) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(7-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 354,2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,41 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,75 (m, 1 H), 1,79 - 1,87 (m, 1 H), 1,98 - 2,01 (m, 4 H), 2,13 - 2,25 (m, 2 H), 2,77 (ddd, J = 16,7, 8,8, 5,3 Hz, 1 H), 2,88 (dt, J = 16,7, 5,6 Hz, 1 H), 3,12 - 3,24 (m, 4 H), 5,27 (sept, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,14 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,24 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 1,3 Hz, 1 H).

O seguinte composto pode ser preparado de uma maneira similar como o Exemplo 7:

Éster isopropílico de ácido 3-(7-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

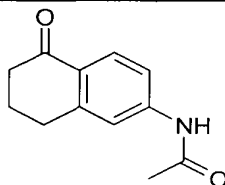


¹H NMR (400 MHz, MeOD) da base livre; δ ppm 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,69 - 1,78 (m, 1 H), 1,81 - 1,90 (m, 1 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H), 2,80 (ddd, J = 16,7, 9,0, 5,8 Hz, 1 H), 2,93 (dt, J = 16,7,

5,6 Hz, 1 H), 2,98 - 3,09 (m, 4 H), 3,80 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H), 5,25 (sept, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 6,27 (t, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 6,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,99 (dd, $J = 8,5$, 2,5 Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H); MS: (ESI) m/z 370,2 ($M+H$)⁺.

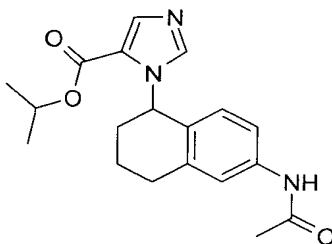
5 EXEMPLO 8

a) *N*-(5-Oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-acetamida



A uma solução de 6-amino-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (CAS# 3470-53-9, 0,875 g, 5,44 mmol) em piridina (5 mL) é adicionado anidrido acético (0,83 g, 8,16 mmol). Após 1 hora, a solução é diluída com diclorometano e lavada com água e HCl aquoso a 1 M. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para fornecer *N*-(5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-acetamida; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,09 - 2,16 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,59 - 2,67 (m, 2 H), 2,95 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 7,21 (dd, $J = 8,3$, 2,1 Hz, 1 H), 7,42 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H).

b) Éster isopropílico de ácido 3-(6-acetilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



A uma solução de *N*-(5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-acetamida (1,00 g, 4,94 mmol) em metanol (20 mL) a 0 °C é adicionado boro-dreto de sódio (0,50 g, 7,41 mmol). A reação é agitada durante 1,5 hora, depois do que água é adicionada e os voláteis são removidos em vácuo. A mistura é extraída com diclorometano e a fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para fornecer *N*-(5-hidróxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-acetamida, que é usado na próxima etapa sem outra

purificação.

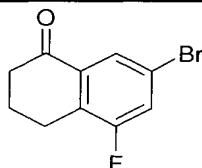
A uma suspensão de *N*-(5-hidróxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-acetamida (0,553 g, 2,69 mmol) e 4-imidazolcarboxilato de isopropila (0,290 g, 1,88 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 1, em THF (10 mL) a 0 °C são adicionados trifenilfosfina (1,415 g, 5,39 mmol) e azodicarboxilato de dimetila (40% em peso em tolueno, 1,97 g, 5,39 mmol). O banho de resfriamento é removido e a mistura é agitada durante 15 min. Água é adicionada e a mistura é extraída com acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia de sílica gel (elução com misturas de diclorometano-metanol) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(6-acetilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 342,2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,71 - 1,82 (m, 1 H), 1,83 - 1,92 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,17 - 2,30 (m, 2 H), 2,86 (ddd, J = 16,9, 8,3, 5,6 Hz, 1 H), 3,00 (dt, J = 16,9, 5,6 Hz, 1 H), 5,25 (sept., J = 6,3 Hz, 1 H), 6,30 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

d) Éster isopropílico de ácido (*R*)- e (*S*)-3-(6-acetilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

A resolução dos enantiômeros do composto título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak IA com uma fase móvel de hexanos-etanol de 17:3 para fornecer éster isopropílico de ácido (*R*)-3-(6-acetilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (t_r = 12,8 min) e éster isopropílico de ácido (*S*)-3-(6-acetilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (t_r = 33,4 min).

EXEMPLO 9

a) 7-Bromo-5-fluoro-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona



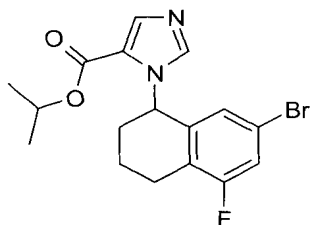
A uma suspensão de brometo de (2-carboxietil)trifenilfosfônio

(CAS# 51114-94-4, 1,822 g, 4,256 mmol) e 2-fluoro-4-bromobenzaldeído (CAS# 188813-02-7, 0,900 g, 4,256 mmol) em THF (4 mL) e DMSO (4 mL) sob nitrogênio é adicionado NaH (60% em suspensão em óleo mineral, 0,34 g, 8,511 mmol). Após 1,5 hora, a mistura é saciada com bissulfato de potásio aquoso a 1 M e extraída com acetato de isopropila. A fase orgânica combinada é lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é usado na próxima etapa sem outra purificação.

A uma solução de ácido (*E*)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-but-3-enóico (0,730 g, 2,536 mmol) em acetato de etila (12 mL) é adicionado paládio sobre carbono (10% em peso, 0,270 g, 0,254 mmol) e o frasco é inundado com hidrogênio. Após 16 horas sob uma atmosfera de H₂ (pressão de balão), a mistura é filtrada, concentrada e em seguida ressubmetida às mesmas condições. Após 6 horas, a mistura é filtrada e concentrada para fornecer ácido 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-butírico, que é usado na próxima etapa sem purificação.

A uma solução de ácido 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-butírico (0,625 g, 2,154 mmol) e DMF (0,0084 g, 0,108 mmol) em diclorometano (10 mL) é adicionado cloreto de oxalila (0,558 g, 4,309 mmol). A mistura é agitada durante 30 min e concentrada em vácuo em temperatura ambiente para fornecer um óleo amarelo, que é redissolvido em diclorometano (20 mL) e adicionado gota a gota ao cloreto de alumínio (0,402 g, 3,016 mmol) em diclorometano (20 mL). A mistura é refluxada durante 3,5 horas, e em seguida vertida em água gelada. A mistura resultante é extraída duas vezes com éter dietílico. As fases orgânicas são combinadas, lavadas com NaHCO₃ aquoso saturado, secadas sobre MgSO₄, filtradas através de um tampão de algodão, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (hexanos-acetato de etila, 19:1 a 9:1) para fornecer 7-bromo-5-fluoro-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,13 - 2,19 (m, 2 H), 2,67 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 2,90 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 7,40 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H).

b) Éster isopropílico de ácido 3-(7-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

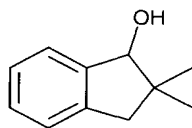


A uma solução de 7-bromo-5-fluoro-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (0,290 g, 1,145 mmol) em metanol (8 mL) e diclorometano (2 mL) a 0 °C é adicionado boroidreto de sódio (0,066 g, 1,718 mmol) em uma porção. Após 2 horas a 0 °C, água (30 mL) é adicionada e os orgânicos voláteis são removidos em vácuo. A mistura resultante é extraída com diclorometano, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada para fornecer 7-bromo-5-fluoro-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ol, que é usado na próxima etapa sem outra purificação.

A uma solução de 7-bromo-5-fluoro-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ol (0,280 g, 1,10 mmol) e 4-imidazolcarboxilato de isopropila (0,121 g, 0,77 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 1, em THF (6 mL) a 0 °C são adicionados trifenilfosfina (0,291 g, 1,10 mmol) e azodicarboxilato de metila (40% em tolueno, 0,41 mL, 1,10 mmol). Após 1 hora, o banho de resfriamento é removido e após mais uma hora, a mistura é diluída com acetato de etila e lavada com salmoura meio saturada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por H-PLC de fase reversa semipreparativa (5 a 100% de acetonitrilo/água w/ TFA a 0,1%) para fornecer um óleo amarelo pálido. Após basificação livre, éster isopropílico de ácido 3-(7-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico é obtido; MS: (ESI) m/z 381,1, 383,0 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,71 - 1,81 (m, 1 H), 1,83 - 1,92 (m, 1 H), 2,07 - 2,24 (m, 2 H), 2,72 (dt, J = 17,7, 6,8 Hz, 1 H), 2,87 (dd, J = 17,7, 5,8 Hz, 1 H), 5,22 (sept, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,29 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,94 (br. s, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H).

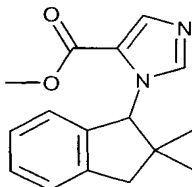
EXEMPLO 10

a) 2,2-Dimetil-indan-1-ol



A uma solução de 2,2-dimetil-indan-1-ona, que pode ser preparada como descrito em Ranu, B. C.; Jana, U. *Journal of Organic Chemistry*, 1999, 64, 6380-6386, (13,0 g, 81,3 mmol) em metanol (200 mL) a -20 °C é adicionado NaBH₄ (3,07 g, 81,3 mmol). Sob consumo completo da cetona de
 5 partida, como determinado por análise de TLC, a reação é saciada com NH₄Cl aquoso saturado. A mistura reacional é em seguida concentrada até próximo a secura, diluída com acetato de etila e lavada com água. A camada orgânica é em seguida secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resí-
 10 duo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 0:1 a 1:8) para fornecer 2,2-dimetil-indan-1-ol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 2,56 - 2,89 (m, 2 H), 4,70 (s, 1 H), 7,16 - 7,26 (m, 3 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H).

b) Éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

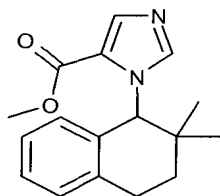


A uma solução de 2,2-dimetil-indan-1-ol (3,5 g, 21,6 mmol) em
 15 THF (160 mL) são adicionados 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 4,1 g, 32,3 mmol), e trifenilfosfina (9,09 g, 34,5 mmol). A reação é resfriada para 0 °C e azodicarboxilato de diisopropila (6,67 mL, 34,5 mmol) é adicionado. Após uma hora a reação é diluída com NaHCO₃ aquoso saturado e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada orgânica é
 20 secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:1) para fornecer éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico. HRMS: (ESI) m/z 271,1440 [(M+H)⁺; calculada para C₁₆H₁₉N₂O₂: 271,1447]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,60 - 3,08 (m, 2
 25 H), 3,92 (s, 3 H), 6,25 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,15 - 7,46 (m, 4 H), 7,80 (d, J = 1,0 Hz, 1 H). O sal de HCl do composto título pode ser preparado por disso-

lução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico.

- 5 Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 10:

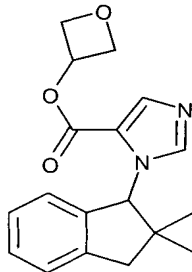
Éster metílico de ácido (*R*)- e (*S*)-3-(2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



- ¹H NMR (400 MHz, MeOD) do sal de HNO₃: δ ppm 0,87 (s, 3 H),
 10 1,17 (s, 3 H), 1,67 - 1,74 (m, 1 H), 1,80 - 1,88 (m, 1 H), 2,97 - 3,15 (m, 2 H),
 4,06 (s, 3 H), 6,57 (s, 1 H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H),
 7,32 - 7,40 (m, 2 H), 8,32 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H); MS: (ESI) *m/z* 285,1 (M+H)⁺.

- A resolução dos enantiômeros da base livre do composto título é
 15 obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com uma fase mó-
 vel de acetato de etila-hexanos de 1:4 para fornecer éster metílico de ácido
 (*R*)-3-(2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (*t_r*
 = 12,7 min) e éster metílico de ácido (*S*)-3-(2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-
 naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (*t_r* = 14,8 min).

- 20 Éster oxetan-3-ílico de ácido 3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-
 carboxílico

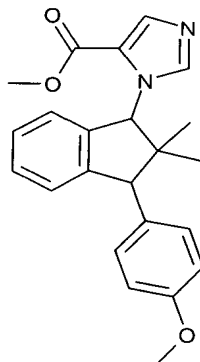


O composto título pode ser preparado empregando-se éster oxetan-3-ílico de ácido 3H-imidazol-4-carboxílico na etapa 3 do Esquema 1. És-

ter oxetan-3-ílico de ácido 3H-imidazol-4-carboxílico pode ser preparado como descrito na Parte a do Exemplo 1 usando-se oxetan-3-ol (CAS# 7748-36-9) em vez de isopropanol.

MS: (ESI) m/z 313,2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre: δ ppm 0,74 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 2,65 - 3,04 (m, 2 H), 4,82 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 5,01 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 5,60 - 5,73 (m, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,20 - 7,41 (m, 4 H), 7,89 (s, 1 H).

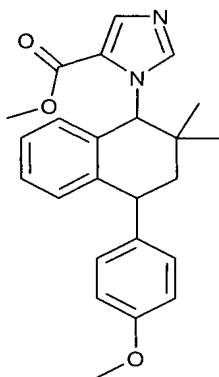
Éster metílico de ácido *cis*- e *trans*-3-[3-(4-metóxi-fenil)-2,2-dimetil-indan-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico



A cetona requerida, 3-(4-metóxi-fenil)-indan-1-ona (CAS # 53786-92-8), para a construção do composto título por meio do método descrito no Exemplo 10 pode ser preparada como descrito por Barltrop, J. A.; e outro, *Journal of the Chemical Society*, 1956, 2928-2940.

Mistura diastereomérica de ~10:1: MS: (ESI) m/z 377,2 (M+H); Diastereômero Maior: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre δ ppm 0,75 (s, 3 H), 0,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 4,23 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 6,86 - 6,92 (m, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,02 - 7,06 (m, 2 H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,30 - 7,44 (m, 3 H), 7,82 (d, J = 1,0 Hz, 1 H); Diastereômero Menor: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre δ ppm 0,78 (s, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 4,98 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,85 - 7,45 (m, 9 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H).

Éster metílico de ácido *cis*- ou *trans*-3-[4-(4-metóxi-fenil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico

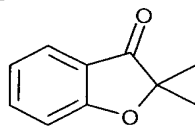


A cetona requerida, 4-(4-Metóxi-fenil)-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (CAS # 120133-20-2), para a construção do composto título por meio do método descrito no Exemplo 10 pode ser preparada como descrito por Murphy, W. S.; Kesra, A. *Journal of Chemical Research Synopses*, 1988, 10, 318-319.

MS: (ESI) m/z 391,2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre δ ppm 0,98 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,96 - 2,11 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 4,21 (dd, J = 11,49, 6,19 Hz, 1 H), 6,54 - 6,61 (m, 1 H), 6,76 (br. s., 1 H), 6,83 - 6,93 (m, 3 H), 7,04 - 7,15 (m, 4 H), 7,55 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

EXEMPLO 11

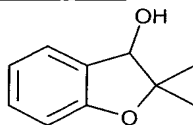
a) 2,2-Dimetil-benzofuran-3-ona



A uma solução heterogênea de uma dispersão em óleo a 60% de NaH (600 mg, 15,0 mmol) em THF (25 mL) a -30 °C é adicionada gota a gota uma solução de benzofuran-3-ona (CAS# 7169-34-8, 670 mg, 5 mmol) em THF (10 mL). A reação é deixada agitar a -30 °C durante 20 min, em cujo tempo iodoetano (0,93 mL, 15 mmol) é adicionado gota a gota. A reação é permitida aquecer para a temperatura ambiente e é em seguida saciada com HCl aquoso a 2 N e diluída com acetato de etila. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída mais duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas são combinadas, secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica

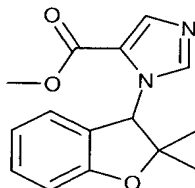
gel (acetato de etila-heptano, 1:10) para fornecer 2,2-dimetil-benzofuran-3-ona. MS: (ESI) m/z 163,0 (M+H)⁺.

b) 2,2-Dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-ol



A uma solução de 2,2-dimetil-benzofuran-3-ona (1,58 g, 9,7 mmol) em metanol (30 mL) a 0 °C é adicionado NaBH₄ (0,36 g, 9,7 mmol). A reação é colocada em temperatura ambiente e outro equivalente de NaBH₄ (0,36 g, 9,7 mmol) é adicionado. Após três horas a reação é saciada com NH₄Cl aquoso saturado. A reação é concentrada para aproximadamente 3/4 de seu volume original, diluída com acetato de etila, e lavada com HCl aquoso a 2 N, seguido por salmoura. A camada orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 0:1 a 1:8) para fornecer 2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-ol; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34 (s, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,96 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,71 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,87 - 6,95 (m, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 1 H).

c) éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-#H-imidazol-4-carboxílico



A uma solução de 2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-ol (375 mg, 2,28 mmol) em THF (20 mL) é adicionado 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 432 mg, 3,42 mmol), seguido por trifetilfosfina (896 mg, 3,42 mmol). A reação é resfriada para 0 °C e azodicarboxilato de di-*t*-butila (787 mg, 3,42 mmol) é adicionado. A reação é permitida aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura reacional é em seguida resfriada para 0 °C e saciada com HCl a 4 N em dioxano (5 mL, 20 mmol) e agitada durante 30 minutos. A reação é concentrada até próximo a

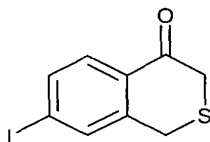
secura e diluída com acetato de etila. A camada orgânica é extraída três vezes com HCl aquoso a 1 N. Os extratos aquosos são combinados, neutralizados com Na_2CO_3 , e extraídos três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O

5 resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:5) para fornecer éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; HRMS: (E-SI) m/z 245,0934 $[(M+H)^+]$: calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$: 245,0926]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,05 (s, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,32 (s, 1

10 H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 12

a) 7-Iodo-isotiocroman-4-ona



A uma solução de 1-bromometil-3-iodo-benzeno (CAS# 49617-83-6, 25,0 g, 84 mmol) em acetona (500 mL) é adicionado éster metílico de

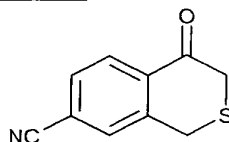
15 ácido mercapto-acético (9,0 g, 85 mmol) seguido por K_2CO_3 (15,2 g 110 mmol). A reação é permitida agitar durante a noite. na manhã seguinte a reação é filtrada e concentrada. O resíduo resultante contendo éster metílico de ácido (3-iodo-benzilsulfanil)-acético é em seguida dissolvido em metanol

20 (300 mL). A solução de metanol é carregada com água (100 mL) e hidróxido de lítio (6,0 g, 252 mmol). A reação é permitida agitar em temperatura ambiente até o éster de partida ser consumido como determinado por análise de TLC. A reação é em seguida conduzida para um $\text{pH} < 4$ pela adição de HCl aquoso a 3 N. A reação é em seguida concentrada para aproximadamente

25 3/4 de seu volume original e diluída com acetato de etila. As camadas são separadas e a camada orgânica é secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer um resíduo contendo ácido 3-iodo-benzilsulfanil)-acético. O resíduo é dissolvido em clorobenzeno (500 mL) e tratado com P_2O_5 (64g, 450 mmol). A reação é aquecida ao refluxo durante a noite. A reação é em

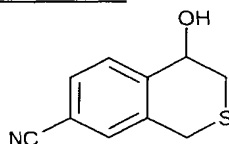
seguida resfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O eluente é em seguida concentrado até a secura. O resíduo resultante é dissolvido em acetato de etila e lavado com salmoura. A camada orgânica é em seguida secada com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-hexanos, 0:1 a 1: 5) para fornecer 7-iodo-isotiocroman-4-ona; MS: (ESI) m/z 308,0 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

b) 4-Oxo-isotiocroman-7-carbonitrilo



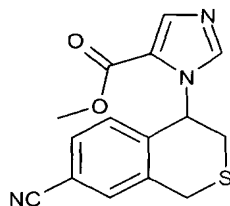
A uma solução de 7-iodo-isotiocroman-4-ona (290 mg, 1,0 mmol) em DMF (5 mL) são adicionados $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (117 mg, 1,0 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (124 mg, 0,1 mmol). A reação é em seguida aquecida para 95 °C durante 3 horas, em cujo tempo ela é resfriada para a temperatura ambiente e concentrada até a secura. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 1:10 a 3:10) para fornecer 4-oxo-isotiocroman-7-carbonitrilo; MS: (ESI) m/z 188,2 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

c) 4-Hidróxi-isotiocroman-7-carbonitrilo



A uma solução de 4-oxo-isotiocroman-7-carbonitrilo (830 mg, 4,4 mmol) em metanol (25 mL) a 0 °C é adicionado NaBH_4 (330 mg, 8,8 mmol). A reação é permitida agitar durante 1 hora e em seguida saciada com HCl aquoso a 1 N. A reação é concentrada para aproximadamente metade de seu volume original e diluída com acetato de etila. A camada orgânica é separada, secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-hexanos, 0:1 a 1: 1) para fornecer 4-hidroxi-isotiocroman-7-carbonitrilo; MS: (ESI) m/z 192,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

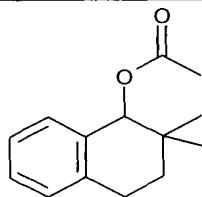
d) Éster metílico de ácido 3-(7-ciano-isotiocroman-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



A uma solução de 4-hidróxi-isotiocroman-7-carbonitrilo (630 mg, 3,3 mmol) em THF (20 mL) são adicionados 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 460 mg, 3,6 mmol), e trifenilfosfina (909 mg, 3,4 mmol). A reação é resfriada para 0 °C e azodicarboxilato de diisopropila (0,66 mL, 3,4 mmol) é adicionado. A reação é permitida aquecer para a temperatura ambiente e agitada até a análise de LC-MS indicar consumo completo de 4-hidróxi-isotiocroman-7-carbonitrilo. A mistura reacional é diluída com NaHCO₃ aquoso saturado e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:1) para fornecer éster metílico de ácido 3-(7-ciano-isotiocroman-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 300,1 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,08 - 3,23 (m, 1 H), 3,32 (dd, J = 14,4, 4,0 Hz, 1 H), 3,73 - 4,07 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 6,46 - 6,61 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H). O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster metílico de ácido 3-(7-ciano-isotiocroman-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico.

EXEMPLO 13

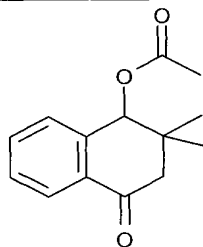
a) Éster 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ílico de ácido acético



A uma suspensão de NaH a 60% em uma dispersão em óleo (20 g, 500 mmol) em THF (600 mL) a 0 °C é adicionada uma solução de

tetralona (24,8 g, 166,5 mmol) em THF (40 mL) por meio de cânula, seguido por iodometano (119 g, 833 mmol). A reação é permitida aquecer para a temperatura ambiente e após uma hora é saciada com bissulfato de sódio aquoso a 1 M. A mistura reacional é dividida entre água e acetato de etila e a camada orgânica é lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo resultante é em seguida dissolvido em metanol (600 mL) e diclorometano (100 mL). Boroidreto de sódio (37,8 g, 262 mmol) é em seguida adicionado em cinco porções durante 20 minutos. Após uma hora a reação é diluída com água, e os solventes orgânicos são em seguida evaporados em vácuo. A mistura resultante é extraída com acetato de etila, e o extrato orgânico é secado com sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. O resíduo resultante é em seguida dissolvido em diclorometano (300 mL). À solução resultante são adicionados trietilamina (50 g, 490 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (4 g, 33 mmol). A reação é resfriada para 0 °C e carregada com anidrido acético (42 g, 408 mmol). A reação é permitida agitar durante 10 minutos, em seguida é diluída com acetato de etila, e lavada com NaHSO₄ aquoso a 1 M, seguido por NaHCO₃ aquoso saturado. A fase orgânica é secada com sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada. O óleo resultante é em seguida purificado por destilação (110 °C a 0,2 torr) para fornecer éster 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ílico de ácido acético; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,84 - 1,99 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 2,76 - 2,94 (m, 2 H), 5,74 (s, 1 H), 7,08 - 7,31 (m, 4 H).

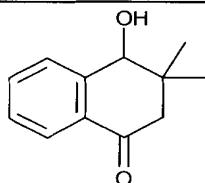
b) Éster 2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ílico de ácido acético



A uma solução de éster 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ílico (380 mg, 1,71 mmol) em 1,2-dicloroetano (7 mL) é adicionado tetracis(caprolactam) de dirródio (II) [Rh₂(cap)₄, CAS# 138984 - 26-6] (15 mg,

0,017 mmol) seguido por uma solução de decano a 5,5 M de hidroperóxido de *t*-butila [TBHP] (3,1 mL, 17,1 mmol). A mistura reacional é colocada a 40 °C. Após quatro horas a reação é carregada com Rh₂(cap)₄ adicional (7,5 mg, 0,008 mmol) e TBHP (1,55 mL, 8,53 mmol). Após agitação a 40 °C durante um adicional de 20 horas a mistura reacional é carregada novamente com Rh₂(cap)₄ (7,5 mg, 0,008 mmol) e TBHP (1,55 mL, 8,53 mmol). Após um total de 48 horas a reação é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e extraída duas vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos são em seguida tratados com FeSO₄ aquoso a 1,6 M e a solução bifásica resultante é permitida agitar durante 30 minutos, em cujo tempo as camadas são separadas e a camada orgânica é secada com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-hexanos, 1:9 a 1:4) para fornecer éster 2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ílico de ácido acético; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,45 - 2,53 (m, 1 H), 2,85 (d, *J* = 17,2 Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,05 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1 H).

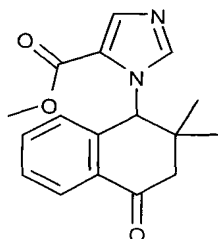
c) 4-Hidróxi-3,3-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona



A uma solução de éster 2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ílico de ácido acético (4,03 g, 16,7 mmol) em metanol (50 mL) e diclorometano (10 mL) é adicionado carbonato de potássio (2,33 g, 16,66 mmol). A reação é permitida agitar durante 8 horas em cujo tempo ela é diluída com acetato de etila e a solução resultante é lavada sucessivamente com água e salmoura. As fases aquosas são em seguida extraídas novamente com diclorometano e as fases orgânicas são então combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas para fornecer 4-hidróxi-3,3-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 2,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 2,46 (d, *J* = 16,7 Hz, 1 H), 2,78 (d, *J* = 16,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m,

1 H), 7,59 - 7,63 (m, 2 H), 8,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H).

d) éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



A uma solução de 4-hidróxi-3,3-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (2,87 g, 13,88 mmol) e 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 1,25 g, 9,72 mmol) em THF (80 mL) a 0 °C são adicionados trifenilfosfina (3,68 g, 13,88 mmol) e azodicarboxilato de dimetila (40% em tolueno, 5,14 mL, 13,88 mmol) e o banho de resfriamento é removido. Após 15 horas, a mistura é concentrada e o resíduo resultante é dissolvido em acetato de etila (250 mL) e é extraído cinco vezes com HCl aquoso a 1 M (porções de 40 mL). As fases aquosas ácidas são resfriadas para 0 °C e o pH é ajustado para aproximadamente 12 com NaOH aquoso a 4 M a 0 °C. A fase aquosa é em seguida extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre MgSO₄ e filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (diclorometano-metanol, 49:1) para fornecer éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 299,0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 2,63 (d, $J = 16,8$ Hz, 1 H), 2,74 (d, $J = 16,8$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 6,79 (s, 1 H), 7,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,55 (td, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,13 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1 H);

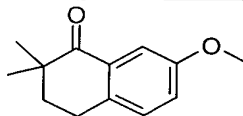
e) Éster metílico de ácido (R)- e (S)- 3-(2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

A resolução dos enantiômeros do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com hexanos: álcool reagente de 7:3 para fornecer éster metílico de ácido (R)- 3-(2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico ($t_r = 14,7$ min) e éster metili-

co de ácido (S)- 3-(2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico ($t_r = 20,9$ min).

EXEMPLO 14

a) 7-Metóxi-2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona

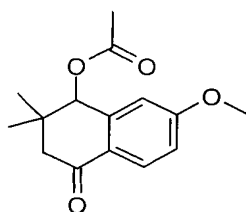


5 Uma solução de 7-metóxi-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (CAS# 6836-19-7, 2,00 g, 11,24 mmol) em THF (20 mL) é canulada a uma suspensão de NaH (60%, 1,35 g, 33,71 mmol) em THF (60 mL) a 0 °C sob nitrogênio. Após 45 min a 0 °C, iodometano (8,05 g, 56,18 mmol) é adicionado gota a gota e o banho de resfriamento é removido. Após 19 horas, a mistura é

10 saciada com bissulfato de sódio aquoso a 1 M e em seguida dividida entre água e éter dietílico. A camada aquosa é extraída uma vez com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (hexanos-acetato de etila, 97:3) para fornecer 7-metóxi-

15 2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,22 (s, 6 H), 1,97 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 2,93 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 7,05 (dd, $J = 8,3, 2,8$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H).

20 b) Éster 7-metóxi-2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ílico de ácido acético



A uma solução de 7-metóxi-2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (1,42 g, 6,81 mmol) em metanol (15 mL) e diclorometano (5 mL) é adicionado NaBH_4 (1,04 g, 27,25 mmol) em uma porção. Após 15 min, água é adicionada e os solventes orgânicos são evaporados em vácuo. A camada

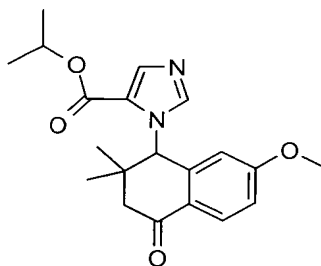
25 aquosa é extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são

secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas para fornecer 7-metóxi-2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ol, que é usado na próxima etapa sem outra purificação.

5 A uma solução de 7-metóxi-2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ol (1,40 g, 6,52 mmol) e DMAP (0,16 g, 1,30 mmol) em diclorometano (30 mL) são adicionados trietilamina (1,99 g, 19,55 mmol) e anidrido acético (1,68 g, 16,29 mmol). Após 45 min, a mistura é diluída com acetato de etila e lavada sucessivamente com bissulfato de sódio aquoso a 1 M, bicarbonato de sódio aquoso saturado, e salmoura. A fase orgânica é secada sobre sul-
10 fato de magnésio, filtrada, e concentrada para fornecer éster 7-metóxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ílico de ácido acético, que é usado na próxima etapa sem outra purificação.

A uma solução de éster 7-metóxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ílico (0,108 g, 0,426 mmol) em diclorometano (2 mL) é adicionado
15 óxido de crômio (VI) (0,022 g, 0,213 mmol) e água (0,5 mL) e a mistura é vigorosamente agitada até a dissolução do óxido de crômio (VI). TBHP (5-6 M em decano, 0,45 mL, 2,25-2,7 mmol) é adicionado e após 65 horas, outra porção de TBHP (5-6 M em decano, 0,45 mL, 2,25-2,7 mmol) é adicionada. Após mais 7 horas, CrO_3 (0,022 g, 0,213 mmol) é adicionado. Após mais 16
20 horas, água é adicionada e a mistura é extraída duas vezes com diclorometano. As fases orgânicas são secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (eluição com hexanos-acetato de etila, 9:1 a 4:1) para fornecer éster 7-metóxi-2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ílico de ácido acé-
25 tico; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,02 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,42 (d, $J = 16,9$ Hz, 1 H), 2,79 (d, $J = 16,9$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 6,87 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,93 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H).

c) éster isopropílico de ácido 3-(7-metóxi-2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico
30



A uma solução de éster 7-metóxi-2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ílico de ácido acético (0,94 g, 3,44 mmol) em diclorometano (2 mL) e metanol (10 mL) é adicionado K_2CO_3 (0,48 g, 3,44 mmol) e a mistura é vigorosamente agitada durante 8 horas. Acetato de etila é adicionado e a mistura é lavada duas vezes com água e salmoura. As fases aquosas são extraídas novamente uma vez com diclorometano e a fase orgânica combinada é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada para fornecer 6-metóxi-4-hidróxi-3,3-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona, que é usado na próxima etapa sem outra purificação.

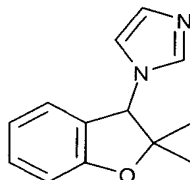
A uma solução de 6-metóxi-4-hidróxi-3,3-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (0,75 g, 3,28 mmol), 4-imidazolcarboxilato de isopropila (0,36 g, 2,30 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 1, em THF (20 mL) a 0 °C é adicionado trifenilfosfina (0,87 g, 3,28 mmol), seguido por azodicarboxilato de dimetila (40% em tolueno, 1,2 mL, 3,28 mmol) e o banho de resfriamento é removido. Após 16 horas, a mistura é diluída com acetato de etila e lavada duas vezes com salmoura meio saturada. A mistura é extraída cinco vezes com HCl aquoso a 1 M (porções de 20 mL). As fases aquosas ácidas são em seguida resfriadas para 0 °C, o pH é ajustado para aproximadamente 9 com NaOH aquoso a 2 M a 0 °C e a fase aquosa é extraída três vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (diclorometano-metanol, 99:1 a 49:1) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(7-metóxi-2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 357,1 ($M+H$)⁺. O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer

o sal de HCl de éster isopropílico de ácido 3-(7-metóxi-2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,00 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,48 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,50 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 2,61 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 2,78 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 5,34 - 5,47 (m, 1 H), 6,85 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H);.

EXEMPLOS PARA O ESQUEMA GERAL 2

EXEMPLO 15

a) (R)- e (S)- 1-(2,2-Dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-1H-imidazol



10 A uma solução de 2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-ol, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 11, (260 mg, 1,58 mmol) em acetonitrilo (5 mL) é adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (310 mg, 1,90 mmol). A mistura é em seguida aquecida ao refluxo durante a noite. A reação é resfriada para a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo resultante é

15 dissolvido em diclorometano e lavado com NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura. A solução orgânica é secada com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 4:1) para fornecer 1-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-1H-imidazol; HRMS: (ESI) m/z 215.1187 $[(M+H)^+]$: calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 215.1184]. O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico, seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de 1-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-1H-imidazol. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,17 (s, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 5,90 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,06 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H).

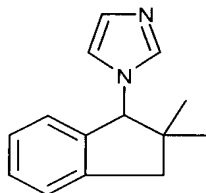
25

A resolução dos enantiômeros da base livre deste composto é

obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano:etanol de 9:1 para fornecer LDA568 ($t_r = 13,0$ min) e LDA569 ($t_r = 15,0$ min)

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 15:

5 (R)- e (S)-1-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-1H-imidazol

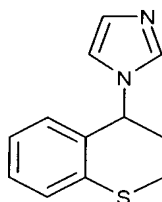


^1H NMR da base livre (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,75 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 2,70 - 3,03 (m, 2 H), 5,19 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,15 - 7,38 (m, 4 H), 7,46 (s, 1 H); MS: (ESI) m/z 213,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- A resolução dos enantiômeros da base livre deste composto é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com isopropanol-heptano de 1:4 para fornecer (R)- 1-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-1H-imidazol ($t_r = 13,7$ min) e (S)-1-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-1H-imidazol ($t_r = 15,9$ min)

EXEMPLO 16

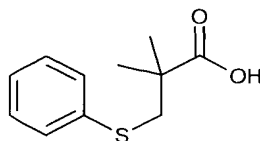
a) 1-Tiocroman-4-il-1H-imidazol



- 15 Uma mistura de tiocrôman-4-ol (CAS# 40316-60-7, 320 mg, 2,0 mmol) e 1,1'-carbonil diimidazol (320 mg, 2 mmol) em 15 mL de acetonitrilo seco é aquecida ao refluxo durante 4 horas. A reação é concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 1:9) para fornecer 1-tiocrôman-4-il-1H-imidazol; MS: (ESI) m/z 217 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,38 - 2,63 (m, 2H), 2,87 - 3,04 (m, 2H), 5,41 - 5,44 (m, 1H), 6,86 - 7,54 (m, 7H)

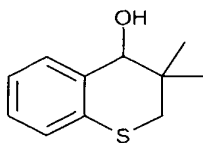
EXEMPLO 17

a) Ácido 2,2-dimetil-3-fenilsulfanil-propiónico



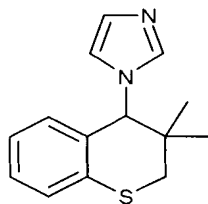
A uma solução de tiofenol (5 g, 45 mmol) em DMF (100 mL) são adicionados ácido 3-bromo-2,2-dimetil-propiónico (CAS# 2843-17-6, 3,98 g, 22 mmol), e fluoreto de potássio (1,56 g, 27 mmol). A reação é aquecida a 120 °C durante a noite. A reação é em seguida resfriada para a temperatura ambiente e vertida em água gelada. Um precipitado branco é filtrado e lavado com água gelada. O sólido é em seguida dissolvido em NaOH aquoso a 1 M e é lavado com diclorometano. A solução aquosa é acidificada com HCl a 1 M e o precipitado resultante é coletado para fornecer ácido 2,2-dimetil-3-fenilsulfanil-propiónico; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (s, 6 H), 2,72 (br. s., 1 H), 3,19 (s, 2 H), 7,09 - 7,21 (m, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 2 H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 2 H).

b) 3,3-Dimetil-tiocroman-4-ol



Uma mistura de ácido 2,2-dimetil-3-fenilsulfanil-propiónico (290 mg, 1,38 mmol) e reagente de Eaton (7 mL) é agitada durante a noite a 65 °C. A mistura é vertida em gelo e basificada pela adição de NaOH aquoso a 1 M. A mistura é extraída três vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos são secados com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo resultante é em seguida dissolvido em etanol (10 mL). A solução resultante é carregada com NaBH₄ (82,6 mg, 2,18 mmol). A mistura é agitada durante 48 horas, saciada com HCl aquoso a 10%, e concentrada até a secura. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 1:4) para fornecer (3,3-dimetil-tiocroman-4-ol); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H), 1,58 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 2,50 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,26 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 4,17 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 6,99 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 2 H), 7,27 (m, 1 H).

c) 1-(3,3-Dimetil-tiocroman-4-il)-1H-imidazol



A uma solução de 3,3-dimetil-tiocroman-4-ol (675mg, 3,5mmol) em acetonitrilo (15 mL) é adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (845 mg, 5,2mmol). A solução resultante é aquecida ao refluxo durante 4 horas. O solvente é em seguida concentrado e o resíduo resultante é dissolvido em diclorometano (20 mL) e lavado com água, secado com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:50) para fornecer 1-(3,3-dimetil-tiocroman-4-il)-1H-imidazol; HRMS: (ESI) m/z 245,1107 [(M+H)⁺ calculada para C₁₄H₁₇N₂S 245,1112]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,15 (s, 3 H) 2,61 (dd, J = 13,1, 1,3 Hz, 1 H) 3,00 (d, J = 13,1 Hz, 1 H) 4,78 (s, 1 H) 6,78 - 6,87 (m, 1 H) 6,98 - 7,02 (m, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H).

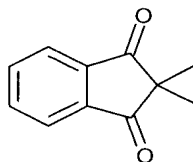
d) (R)- e (S)-1 -(3,3-Dimetil-tiocroman-4-il)-1H-imidazol

A resolução dos enantiômeros é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak OD-H como uma fase móvel de etanol-heptano de 1:9 para fornecer (R)- e (S)-1 -(3,3-Dimetil-tiocroman-4-il)-1H-imidazol com t_r = 12,7 min e (R)- e (S)-1 -(3,3-Dimetil-tiocroman-4-il)-1H-imidazol t_r = 14,9 min.

EXEMPLOS PARA O ESQUEMA GERAL 3

EXEMPLO 18

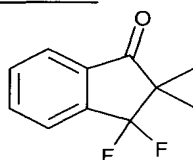
20 a) 2,2-Dimetil-indan-1,3-diona



Fluoreto de potássio sobre Celite® [peso de carga: 50% adquirido de Sigma-Aldrich Co.] (5,8 g, ~50 mmol) é aquecido a 135 °C durante 2 horas sob vácuo (< 20 torr). O sólido é em seguida permitido resfriar para a temperatura ambiente e colocado sob uma atmosfera de nitrogênio em cujo tempo uma solução de indan-1,3-diona (CAS# 606-23-5, 1,46 g, 10,0 mmol)

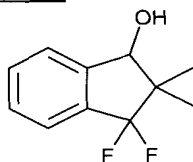
em acetonitrilo (15 mL) é adicionada seguido por iodometano (1,8 mL, 30 mmol). A reação é aquecida em um vaso selado a 70 °C durante a noite. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de Celite®. O eluente é concentrado e o resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 0:1 a 1:9) para fornecer 2,2-dimetil-indan-1,3-diona. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 7,84 - 7,89 (m, 2 H), 7,96 - 8,02 (m, 2 H).

b) 3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-ona



A uma solução de 2,2-dimetil-indan-1,3-diona (770 mg, 4,42 mmol) em clorobenzeno (3 mL) é adicionado trifluoreto de (dietilamino)sulfúrio (2,9 mL, 22,1 mmol) seguido por etanol (52 mL, 0,9 mmol). A reação é aquecida ao refluxo durante 3 horas, em cujo tempo a mistura é resfriada para a temperatura ambiente e diluída com água e NaHCO_3 aquoso saturado. A solução é extraída duas vezes com acetato de etila e os extratos orgânicos são combinados, secados com Na_2SO_4 , filtrados, e concentrados. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 0:1 a 1:10) para fornecer 3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-ona; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,31 (t, $J = 1,9$ Hz, 6 H), 7,69 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,78 - 7,89 (m, 3 H).

c) 3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-ol

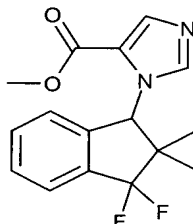


A uma solução de 3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-ona (520 mg, 2,65 mmol) em etanol (15 mL) é adicionado NaBH_4 (100 mg, 2,65 mmol). Após 15 minutos a reação é saciada com NH_4Cl aquoso saturado e concentrada até próximo a secura. O resíduo resultante é diluído com acetato de etila e lavado com salmoura, secado com Na_2SO_4 , filtrado, e concentrado. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato

de etila-heptano, 0:1 a 1:6) para fornecer 3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-ol; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 2 H), 1,27 (d, $J = 2,3$ Hz, 2 H), 4,79 - 4,83 (m, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,48 - 7,60 (m, 3 H).

d) Éster metílico de ácido 3-(3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-

5 4-carboxílico

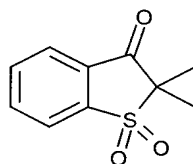


A uma solução de 3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-ol (388 mg, 1,96 mmol) em THF (16 mL) são adicionados 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 370 mg, 2,94 mmol), e trifenilfosfina (770 mg, 2,94 mmol). A reação é resfriada para 0 °C e azodicarboxilato de di-t-butila (670 mg, 2,94 mmol) é adicionado. A reação é colocada em temperatura ambiente e permitida agitar durante seis horas e em seguida é aquecida para 40 °C durante a noite. No dia seguinte a mistura reacional é resfriada para 0 °C e saciada com HCl a 4 N em dioxano (5 mL, 20 mmol) e agitada durante 30 minutos. A reação é concentrada até próximo a securo e diluída com acetato de etila. A camada orgânica é extraída três vezes com HCl aquoso a 1 N. Os extratos aquosos são combinados, neutralizados com Na_2CO_3 , e extraídos três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas com Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:5) para fornecer éster metílico de ácido 3-(3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS: (ESI) m/z 307,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,87 (d, $J = 2,5$ Hz, 3 H), 1,33 (d, $J = 3,0$ Hz, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 6,43 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H)

25 EXEMPLOS PARA O ESQUEMA GERAL 4

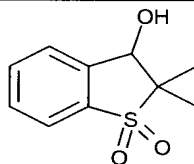
EXEMPLO 19

a) 2,2-Dimetil-1,1-dioxo-1,2-diidro-1 λ 6*-benzo[b]tiofen-3-ona



A uma solução de (propano-2-sulfonil)-benzeno (CAS# 4238-09-9), que pode ser preparada como descrito em Cram, D. J. e outro, *Journal of the American Chemical Society*, 1967, 89, 2072-2077, (1,18 g, 6,4 mmol) em THF (60 mL) a 0 °C é adicionado uma solução a 2,5 M de n-butil lítio em hexanos (5,8 mL, 14,7 mmol). A reação é lentamente aquecida para a temperatura ambiente durante uma hora, em cujo tempo ela é resfriada novamente para -78 °C e metilcloroformiato (0,74 mL, 9,6 mmol) é adicionado. A reação é trazida para a temperatura ambiente e permitida agitar durante 16 horas. A reação é em seguida saciada com NH₄Cl aquoso saturado e diluída com acetato de etila. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas são combinadas, secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 0:1 a 1:4) para fornecer 2,2-dimetil-1,1-dioxo-1,2-diidro-1λ⁶-benzo[b]tiofen-3-ona. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,63 (s, 6 H), 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 7,92 - 7,99 (m, 1 H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H).

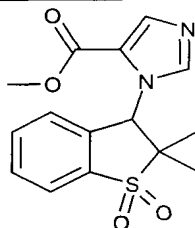
b) 2,2-Dimetil-1,1-dioxo-2,3-diidro-1H-1λ⁶-benzo[b]tiofen-3-ol



A uma solução de 2,2-dimetil-1,1-dioxo-1,2-diidro-1λ⁶-benzo[b]tiofen-3-ona (240 mg, 1,14 mmol) em etanol (30 mL) a 0 °C é adicionado NaBH₄ (43 mg, 1,14 mmol). A reação é colocada em temperatura ambiente e permitida agitar durante uma hora. A reação é saciada com NH₄Cl aquoso saturado, e concentrada até próximo a secura. O resíduo resultante é diluído com acetato de etila e lavado com salmoura, secado com Na₂SO₄, filtrado, e concentrado. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 0:1 a 1:0) para fornecer 2,2-dimetil-1,1-dioxo-2,3-diidro-1H-1λ⁶-benzo[b]tiofen-3-ol; MS: (ESI)

m/z 213 ($M+H$)⁺.

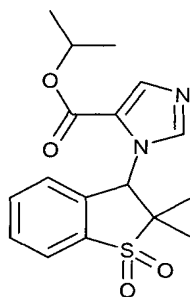
c) Éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-1,1-dioxo-2,3-diidro-1H-1lambda*6*-benzo[b]tiofen-3-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



A uma solução de 3, 2-dimetil-1,1-dioxo-2,3-diidro-1H-1lambda*6*-benzo[b]tiofen-3-ol (3,1 g, 14,6 mmol) em THF (100 mL) são adicionados 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 2,76 g, 21,9 mmol), e trifenilfosfina (5,73 g, 21,9 mmol). A reação é resfriada para 0 °C e azodicarboxilato de di-t-butila (5,04 g, 21,9 mmol) é adicionado. A reação é colocada em temperatura ambiente e permitida agitar durante três horas. A mistura reacional é resfriada para 0 °C e saciada com HCl a 4 N em dioxano (5 mL, 20 mmol) e agitada durante 30 minutos. A reação é concentrada até próximo a secura e diluída com acetato de etila. A camada orgânica é extraída três vezes com HCl aquoso a 1 N. Os extratos aquosos são combinados, neutralizados com Na₂CO₃, e extraídos três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 3:7) para fornecer éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-1,1-dioxo-2,3-diidro-1H-1lambda*6*-benzo[b]tiofen-3-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 321 ($M+H$)⁺; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,18 (s, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 6,69 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H).

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 19:

25 Éster isopropílico de ácido 3-(2,2-dimetil-1,1-dioxo-2,3-diidro-1H-1lambda*6*-benzo[b]tiofen-3-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



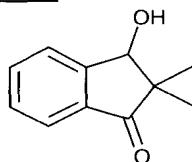
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre δ ppm 1,19 (s, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 5,15 - 5,40 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H); HRMS: (ESI) m/z 349,1221 $[(M+H)^+]$: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 349,1222]

A resolução dos enantiômeros é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak AS-H com uma fase móvel de etanol-heptano de 1:9 para fornecer dois enantiômeros com $t_r = 15,2$ min e $t_r = 18,8$ min.

EXEMPLOS PARA O ESQUEMA GERAL 5

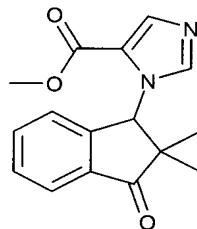
10 EXEMPLO 20

a) 3-Hidróxi-2,2-dimetil-indan-1-ona



A uma solução de 2,2-dimetil-indan-1,3-diona (430 mg, 2,47 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 18, em etanol (80 mL) a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ é adicionada uma solução de NaBH_4 (29 mg, 0,74 mmol) em etanol (3 mL). Após uma hora a reação é saciada com NH_4Cl aquoso saturado e a mistura é trazida para a temperatura ambiente. A mistura reacional é concentrada para aproximadamente metade de seu volume original e em seguida diluída com acetato de etila e lavada com água. A camada aquosa é em seguida extraída novamente duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas são combinadas, secadas com Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 0:1 a 1:6) para fornecer 3-hidróxi-2,2-dimetil-indan-1-ona; MS: (ESI) m/z 177,0 $(M+H)^+$.

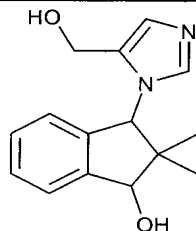
b) Éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-3-oxo-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



A uma solução de 3-hidróxi-2,2-dimetil-indan-1-ona (2,0 g, 11,3 mmol) em THF (50 mL) são adicionados 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 1,72 g, 13,6 mmol), e trifenilfosfina (3,56 g, 13,6 mmol).
 5 A reação é resfriada para 0 °C e azodicarboxilato de di-t-butila (3,13 g, 13,6 mmol) é adicionado. A reação é colocada em temperatura ambiente e permitida agitar durante três horas. A mistura reacional é resfriada para 0 °C e saciada com HCl a 4 N em dioxano (5 mL, 20 mmol) e agitada durante 30 minutos.
 10 A reação é concentrada até próximo a seca e diluída com acetato de etila. A camada orgânica é extraída três vezes com HCl aquoso a 1 N. Os extratos aquosos são combinados, neutralizados com Na₂CO₃, e extraídos três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 3:7) para fornecer éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-3-oxo-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; HRMS: (ESI) m/z 285,1246 [(M+H)⁺: calculada para C₁₆H₁₆N₂O₃: 285,1239]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,82 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 6,70 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,47 - 7,52 (m, 1 H),
 15 7,72 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 2 H).
 20

EXEMPLO 21

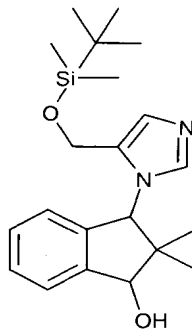
a) cis- e trans-3-(5-Hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ol



A uma solução de éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-3-oxo-

indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (1,5 g, 5,3 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 20, em THF (35 mL) a 0 °C é adicionado LiAlH₄ (300 mg, 7,9 mmol). A reação é permitida agitar durante 30 minutos, em cujo tempo ela é saciada a 0 °C pela adição consecutiva de THF/H₂O de 9:1 (4,0 mL), NaOH aquoso a 2 M (4,5 mL), e H₂O (2,9 mL). A reação é aquecida para a temperatura ambiente e diluída com THF (30 mL). Após adição de MgSO₄ (4,2 g), a mistura heterogênea é agitada durante 15 min e em seguida filtrada através de uma almofada de Celite®. A almofada de Celite® é lavada com acetato de etila e o filtrado combinado é concentrado. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:9) para fornecer uma mistura diastereomérica de aproximadamente 5,5:1 de 3-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ol; MS: (ESI) *m/z* 259,0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) Diastereômero Maior: δ ppm 0,77 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 4,69 (s, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 5,43 (s, 1 H), 6,96 (br. s., 1 H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,30 - 7,57 (m, 4 H); Diastereômero Menor: δ ppm 0,82 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 4,73 (s, 2 H), 4,97 (s, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 6,96 (br. s., 1 H), 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,31 - 7,57 (m, 4 H).

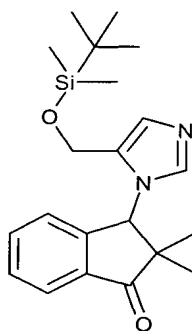
b) 3-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-2,2-dimetil-indan-1-ol



A uma solução de 3-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ol (348 mg, 1,34 mmol) em DMF (8 mL) é adicionado imidazol (96 mg, 1,41 mmol) e a reação é resfriada para -20 °C. Em seguida uma solução de cloreto de *t*-butildimetilsilila (193 mg, 1,28 mmol) em DMF (3 mL) é adicionada. A reação é deixada aquecer para a temperatura ambiente durante a noite. na manhã seguinte a reação é concentrada até próximo a *secura* e diluída com água e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada

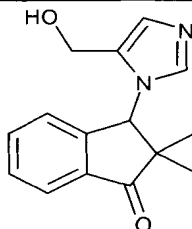
aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas são combinadas, secadas com Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:20) para fornecer 3-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-2,2-dimetil-indan-1-ol; MS: (ESI) m/z 373,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

c) 3-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-2,2-dimetil-indan-1-ona



A uma solução de 3-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-2,2-dimetil-indan-1-ol (372 mg, 1,0 mmol) em 1,4-dioxano é adicionado óxido de manganês(IV) (1,74 g, 20 mmol). A reação é em seguida aquecida a 100 °C durante uma hora, resfriada para a temperatura ambiente, filtrada, e concentrada para fornecer 3-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-2,2-dimetil-indan-1-ona sem a necessidade de outra purificação; MS: (ESI) m/z 371,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

d) (R)- e (S)- 3-(5-Hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona



A 3-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-2,2-dimetil-indan-1-ona (370 mg, 1 mmol) é adicionado HCl a 4 N em 1,4-dioxano (20 mL, 0,80 mmol). A reação é permitida agitar durante 2 horas, em cujo tempo ela é saciada com NaHCO_3 aquoso saturado e diluída com acetato de etila. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas com Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cro-

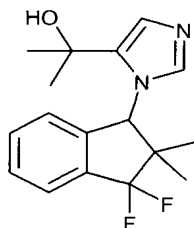
matografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:20) para fornecer 3-(5-Hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona; HRMS: (ESI) m/z 257,1295 [(M+H)⁺: calculada para C₁₅H₁₇N₂O₂: 257.1290]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 4,69 - 4,97 (m, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,72 - 7,82 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).

A resolução dos enantiômeros deste composto é obtida por H-PLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano:etanol de 85:15 para fornecer (*R*) - 3-(5-Hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona (t_r = 13,6 min) e (*S*)- 3-(5-Hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona (t_r = 15,7 min).

EXEMPLOS PARA O ESQUEMA GERAL 6

EXEMPLO 22

a) (*R*)- e (*S*)- 2-[3-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-propan-2-ol



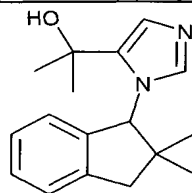
A uma solução de éster metílico de ácido 3-(3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (300 mg, 0,98 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 18, em THF (10 mL) a 0 °C é adicionada uma solução a 3,0 M de brometo de metilmagnésio em éter dietílico (1,63 mL, 4,9 mmol). Após uma hora de agitação a reação é saciada com NH₄Cl aquoso saturado. A reação é extraída três vezes com acetato de etila e os extratos orgânicos são combinados, lavados com salmoura, secados com Na₂SO₄, filtrados, e concentrados. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:5) para fornecer 2-[3-(3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-propan-2-ol; HRMS: (ESI) m/z 307,1628 [(M+H)⁺: calculada para C₁₇H₂₁N₂OF₂: 307,1622]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (d, J = 2,53 Hz, 3 H), 1,29 (d, J = 3,28 Hz, 3 H), 1,79 (s, 6 H), 6,16 (d, J = 3,79 Hz, 1 H),

6,89 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 1 H).

A resolução dos enantiômeros deste composto é obtida por H-PLC quiral usando uma coluna ChiralPak AS-H com heptano:etanol de 4:1 para fornecer (*R*)- 2-[3-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-propan-2-ol (t_r = 8,5 min) e (*S*)- 2-[3-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-propan-2-ol (t_r = 11,0 min).

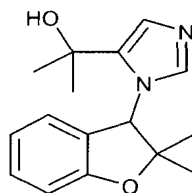
Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 22:

10 2-[3-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-propan-2-ol



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre δ ppm 0,89 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 2,13 (br. s., 1 H), 2,75 - 3,11 (m, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,97 (br. s., 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H); HRMS: (ESI) m/z 271,1809 $[(M+H)^+]$: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$: 271.1810].

15 (*R*)- e (*S*)-2-[3-(2,2-Dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-il]-propan-2-ol

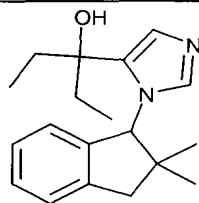


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre δ ppm 1,14 (s, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,74 (s, 6 H), 6,05 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,87 - 6,95 (m, 3 H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H); HRMS: (ESI) m/z 273,1613 $[(M+H)^+]$: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$: 273.1603]

A resolução dos enantiômeros deste composto é obtida por H-PLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano:etanol de 9:1 para fornecer (*R*)- 2-[3-(2,2-Dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-il]-

propan-2-ol ($t_r = 6,5$ min) e (S)-2-[3-(2,2-Dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-il]-propan-2-ol ($t_r = 8,8$ min).

3-[3-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-pentan-3-ol

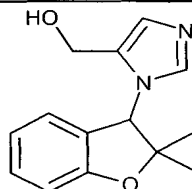


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre δ ppm 0,81 - 0,92 (m, 6 H), 1,01 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,22 (s, 3 H), 1,85 - 2,14 (m, 4 H), 2,71 - 3,13 (m, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 2 H); MS: (ESI) m/z 299,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLOS PARA O ESQUEMA GERAL 7

EXEMPLO 23

10 a) [3-(2,2-Dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol



A uma solução de éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (2,2 g, 8,1 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 11, em THF (80 mL) a 0 °C é adicionado LiAlH_4 (310 mg, 8,1 mmol). Após 30 minutos a reação é saciada a 0 °C pela adição consecutiva de THF/ H_2O de 9:1 (3,5 mL), NaOH aquoso a 2 M (1,4 mL), e H_2O (2,6 mL). A reação é aquecida para a temperatura ambiente e diluída com THF (30 mL). Após a adição de MgSO_4 (3,75 g), a mistura heterogênea é agitada durante 15 min e em seguida filtrada através de uma almofada de Celite®. A almofada de Celite® é lavada com acetato de etila e o filtrado combinado é concentrado. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:20) para fornecer 3-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol; HRMS: (ESI) m/z 245,1296 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$: calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$: 245.1290]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,10 (s, 3 H), 1,54 (s, 3 H), 4,57 - 4,87 (m,

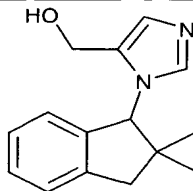
2 H), 5,60 (s, 1 H), 6,81 - 7,06 (m, 4 H), 7,22 (d, $J = 7,45$ Hz, 1 H), 7,34 (t, $J = 7,45$ Hz, 1 H).

b) (R)- e (S)-[3-(2,2-Dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol

- 5 A resolução dos enantiômeros deste composto é obtida por H-PLC quiral usando uma coluna ChiralPak AD-H com heptano:etanol de 9:1 para fornecer (R)- e (S)-[3-(2,2-Dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol ($t_r = 3,2$ min) e (R)- e (S)-[3-(2,2-Dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol ($t_r = 3,7$ min).

- 10 Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 23:

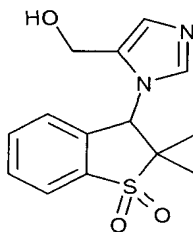
[3-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol



- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre δ ppm 0,83 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 2,76 - 3,07 (m, 2 H), 4,61 - 4,93 (m, 2 H), 5,44 (s, 1 H), 6,95 - 7,42 (m, 6 H); HRMS: (ESI) m/z 243.1496 $[(M+H)^+]$: calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$: 243.1497].

A resolução dos enantiômeros deste composto é obtida por H-PLC quiral usando uma coluna ChiralPak AS-H com hexanos:etanol de 9:1 para fornecer os dois enantiômeros com $t_r = 6,2$ min e $t_r = 11,0$ min.

- 20 [3-(2,2-Dimetil-1,1-dioxo-2,3-diidro-1H-1 λ 6*-benzo[b]tiofen-3-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol

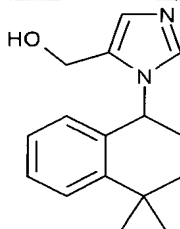


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) do sal de HCl: δ ppm 1,20 (s, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 4,72 - 4,84 (m, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,47 - 7,58 (m, 1 H), 7,72 - 7,82 (m, 2 H), 7,87 - 7,96 (m, 1 H); HRMS: (ESI)

m/z 293.0961 $[(M+H)^+]$: calculada para $C_{14}H_{17}N_2O_3S$ 293.0960].

A resolução dos enantiômeros do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak AS-H com heptano:etanol de 65:35 para fornecer LDF013 (t_r = 9,9 min) e LDF014 (t_r = 12,4 min)

5 [3-(4,4-Dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol

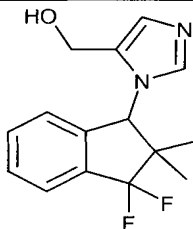


^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) da base livre δ ppm 1,33 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 1,67 - 1,82 (m, 2 H), 2,12 - 2,31 (m, 2 H), 4,55 - 4,71 (m, 2 H), 5,53 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 7,06 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1 H);

10 MS: (ESI) m/z 257 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 24

a) (R)- e (S)-[3-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol



A uma solução de éster metílico de ácido 3-(3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-#H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 18, (218 mg, 0,71 mmol) em THF (6 mL) a 0 °C é adicionado $LiAlH_4$ (27 mg, 0,71 mmol). A reação é colocada em temperatura ambiente e após 15 minutos é saciada a 0 °C pela adição consecutiva de THF/ H_2O de 9:1 (0,35 mL), NaOH aquoso a 2 M (0,14 mL), e H_2O (0,26 mL). A reação é aquecida para a temperatura ambiente e diluída com THF (3,00 mL). Após adição de $MgSO_4$ (375 mg), a mistura heterogênea é agitada durante 15 min e em seguida filtrada através de uma almofada de Celite®. A almofada de Celite® é lavada com acetato de etila e o filtrado combinado é concentrado. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de

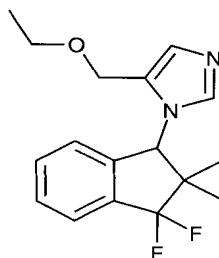
15

20

sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:15) para fornecer [3-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol; HRMS: (ESI) m/z 279.1312 [(M+H)⁺: calculada para C₁₅H₁₇F₂N₂O: 271.1309]. O sal de HCl do composto
 5 mento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogê-
 nea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de [3-(3,3-Difluoro-
 2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol; ¹H NMR: (400 MHz, CD₃OD)
 δ ppm 0,99 (d, *J* = 2,8 Hz, 3 H), 1,37 (d, *J* = 3,0 Hz, 3 H), 4,85 - 4,96 (m, 2
 H), 5,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,46 - 7,55 (m, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,68 - 7,74
 10 (m, 2 H), 7,74 - 7,82 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H)

A resolução dos enantiômeros da base livre deste composto é
 obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak AS-H com hepta-
 no:etanol de 85:15 para fornecer (*R*)-[3-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-
 3H-imidazol-4-il]-metanol (*t_r* = 13,5 min) e (*S*)-[3-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-
 15 indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol (*t_r* = 20,9 min).

b) (*R*) e (*S*)-1-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-5-etoximetil-1H-imidazol



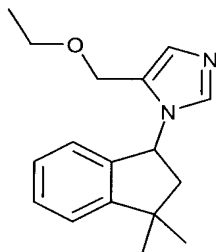
A uma solução de [3-(3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-
 imidazol-4-il]-metanol, (160 mg, 0,575 mmol) em DMF (5 mL) é adicionada
 uma dispersão a 60% de NaH em óleo (46 mg, 1,15 mmol). A reação é per-
 20 mitida agitar durante 30 minutos em temperatura ambiente, em cujo tempo
 iodoetano (0,05 mL, 0,63 mmol) é adicionado. A reação é permitida agitar
 durante 2 horas em cujo tempo ela é diluída com NaHCO₃ aquoso saturado
 e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada orgânica é seca-
 da com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por
 25 cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1: 6)
 para fornecer 1-(3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-5-etoximetil-1H-imidazol;
 HRMS: (ESI) m/z 307.1634 [(M+H)⁺: calculada para C₁₇H₂₁N₂OF₂: 307,1622

]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,94 (d, $J = 2,5$ Hz, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,33 (d, $J = 3,3$ Hz, 3 H), 3,51 - 3,68 (m, 2 H), 4,54 - 4,70 (m, 2 H), 5,58 (br. s., 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,23 - 7,26 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 2 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H).

5 A resolução dos enantiômeros da base livre deste composto é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak AS-H com heptano:etanol de 9:1 para fornecer (*R*)-1-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-5-etoximetil-1H-imidazol ($t_r = 7,4$ min) e (*S*)-1-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-5-etoximetil-1H-imidazol ($t_r = 10,5$ min).

10 O seguinte composto pode ser preparado de uma maneira similar como o Exemplo 24:

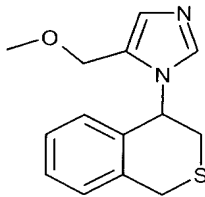
1-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-5-etoximetil-1H-imidazol



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,20 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 2,10 (dd, $J = 13,0, 8,2$ Hz, 1 H), 2,61 (dd, $J = 13,0, 7,7$ Hz, 1 H), 3,45 - 3,53 (m, 2 H), 4,51 (dd, $J = 16,4, 12,9$ Hz, 2 H), 5,82 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,08 (m, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,32 - 7,38 (m, 2 H); (ESI) m/z 271.1811 $[(M+H)^+]$; calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$: 271.1810].

EXEMPLO 25

20 a) 1-Isotiocroman-4-il-5-metoximetil-1H-imidazol

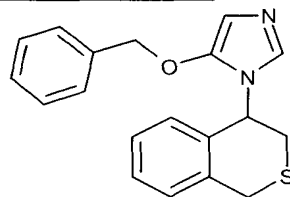


A uma solução de LiAlH_4 (171 mg, 4,48 mmol) em THF (100 mL) a 0°C é adicionada uma solução de éster metílico de ácido 3-isotiocroman-4-il-3H-imidazol-4-carboxílico [que pode ser preparada de isotiocroman-4-ol

(CAS# 109819-33-2) como descrito no Exemplo 2; MS: (ESI) m/z 275,2 ($M+H$)⁺] (1,23 g, 4,48 mmol) em THF (50 mL). A reação é permitida agitar durante 4 horas, em cujo tempo ela é saciada pela adição lenta de água. A mistura reacional é em seguida filtrada, diluída com acetato de etila e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. Uma porção do resíduo resultante contendo (3-isotiocroman-4-il-3H-imidazol-4-il)-metanol (240 mg, aproximadamente 0,5 mmol) é em seguida dissolvida em THF (25 mL) e resfriada para -48 °C. A mistura reacional é em seguida carregada com uma solução de THF a 1 M de *t*-butóxido de potássio (0,75 mL, 0,75 mmol). A reação é permitida agitar durante 30 minutos e em seguida carregada com iodometano (0,2 mL, 0,61 mmol). Após 3,5 horas a reação é saciada com NaHCO₃ aquoso saturado e também diluída com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, e em seguida secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:19) para fornecer 1-isotiocroman-4-il-5-metoximetil-1H-imidazol; MS: (ESI) m/z 261,1 ($M+H$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,07 - 3,30 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,88 (br. s., 2 H), 4,35 - 4,57 (m, 2 H), 5,64 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,15 - 7,28 (m, 3 H), 7,39 (s, 1 H). O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de 1-isotiocroman-4-il-5-metoximetil-1H-imidazol.

O seguinte composto pode ser preparado de uma maneira similar como o Exemplo 25:

5-Benzilóxi-1-isotiocroman-4-il-1H-imidazol



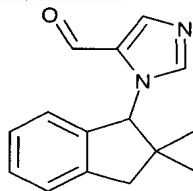
¹H NMR da base livre (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,00 - 3,30 (m, 2

H), 3,77 - 3,94 (m, 2 H), 4,43 - 4,67 (m, 4 H), 5,64 (t, $J = 5,18$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,12 - 7,44 (m, 9 H); MS: (ESI) m/z 337,2 (M+H)⁺.

EXEMPLOS PARA O ESQUEMA GERAL 8

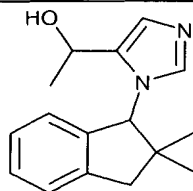
5 EXEMPLO 26

a) 3-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carbaldeído



A uma solução de [3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol (120 mg, 0,5 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 23, em 1,4-dioxano (5 mL) é adicionado óxido de manganês (IV) (434 mg, 5 mmol). A reação é em seguida aquecida a 90 °C durante 1 hora, em cujo tempo a reação é resfriada para a temperatura ambiente e filtrada para fornecer 3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carbaldeído sem a necessidade de outra purificação; MS: (ESI) m/z 241,1 (M+H)⁺.

b) *cis*- e *trans*- 1-[3-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-etanol



A uma solução de 3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carbaldeído (120 mg, 0,5 mmol), em THF (5 mL) a 0 °C é adicionada uma solução de éter dietílico a 3,0 M de brometo de metilmagnésio (0,25 mL, 0,75 mmol). A reação é agitada durante 15 minutos e em seguida diluída com NaHCO₃ aquoso saturado e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer uma mistura diastereomérica de aproximadamente 1:1 de *cis*- e *trans*- 1-[3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-etanol sem a necessidade de outra purificação; HRMS: (ESI) m/z 257.1645 [(M+H)⁺: calculada para C₁₆H₂₁N₂O: 257.1654]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) de diastereômero A: δ

ppm 0,78 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,74 (d, $J = 6,57$ Hz, 3 H), 2,70 - 3,06 (m, 2 H), 4,96 (q, $J = 6,48$ Hz, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,15 - 7,37 (m, 4 H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de Diastereômero B: δ ppm 0,88 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,69 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 2,66 - 3,15 (m, 2 H), 5,02 (q, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 6,94 (br. s., 1 H), 6,96 (br. s., 1 H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,20 (t, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H).

c) *cis*- e *trans*- 1-[3-((*R*)-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-etanol

ou

cis- e *trans*- 1-[3-((*S*)-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-etanol

10 [3-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol (LCX703) enantiomericamente puro, que pode ser preparado como descrito no Exemplo 23, pode ser usado para gerar o material de partida do aldeído requerido para este exemplo. Sob adição de Grignard a mistura diastereomérica resultante de *cis*- e *trans*-1-[3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-etanol e
15 nantiomericamente pura pode ser separada para fornecer *cis*- e *trans*- 1-[3-((*R*)-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-etanol e *cis*- e *trans*- 1-[3-((*S*)-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-etanol por meio de HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak AS-H com hexanos:isopropanol de 9:1 para fornecer o diastereômero LCY146 ($t_r = 7,3$ min) e o diastereômero LCY147 ($t_r =$
20 9,2 min).

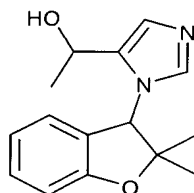
cis- e *trans*- 1-[3-((*R*)-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-etanol: HRMS: (ESI) m/z 257.1645 [($M+H$) $^+$: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$: 257.1654];

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,78 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H),
25 1,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 2,70 - 3,06 (m, 2 H), 4,96 (q, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,15 - 7,37 (m, 4 H).

cis- e *trans*- 1-[3-((*S*)-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-etanol: HRMS: (ESI) m/z 257.1645 [($M+H$) $^+$: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$: 257.1654];
30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,69 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 2,66 - 3,15 (m, 2 H), 5,02 (q, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 6,94 (br. s., 1 H), 6,96 (br. s., 1 H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,20 (t, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H).

O seguinte composto pode ser preparado de uma maneira similar como o Exemplo 26:

cis- e trans-1-[3-(2,2-Dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-il]-etanol

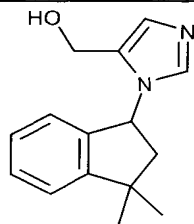


- 5 Mistura de diastereômeros de ~2,3:1: HRMS: (ESI) m/z 259.1441 [(M+H)⁺: calculada para C₁₅H₁₈N₂O₂: 259.1447]; Diastereômero Maior: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre: δ ppm 1,05 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,69 - 1,74 (m, 3 H), 4,82 - 4,92 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,82 - 7,43 (m, 6 H). Diastereômero Menor: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre: δ ppm
- 10 1,16 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,69 - 1,76 (m, 3 H), 5,00 - 5,08 (m, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 6,82 - 7,43 (m, 6 H).

EXEMPLOS PARA O ESQUEMA GERAL 9

EXEMPLO 27

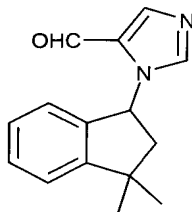
a) [3-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol



- 15 A uma solução de éster metílico de ácido 3-(3,3-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (1,31 g, 4,85 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 2, em THF (405 mL) a 0 °C é adicionado LiAlH₄ (220 mg, 5,6 mmol). A reação é permitida agitar em temperatura ambiente durante 2 horas em cujo tempo a reação é resfriada para 0 °C, carregada
- 20 com fluoreto de sódio (205 mg, 4,88 mmol), e diluída com água. A reação é trazida para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação é em seguida filtrada e o eluente é extraído três vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são secados com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de

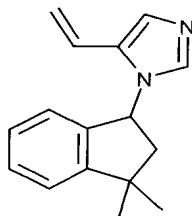
sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1: 10) para fornecer 3-(3,3-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol; MS: (ESI) m/z 243,1 (M+H)⁺.

b) 3-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carbaldeído



A uma solução de 3-(3,3-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-
 5 metanol (470 mg, 1,94 mmol) em 1,4-dioxano (20,0 mL) é adicionado óxido de manganês (IV) (1,7 g, 19,6 mmol) e a reação é aquecida ao refluxo durante 15 horas, em cujo tempo a reação é filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:19) para fornecer 3-(3,3-dimetil-indan-1-il)-3H-
 10 imidazol-4-carbaldeído; MS: (ESI) m/z 241,0 (M+H)⁺.

c) 1-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-5-vinil-1H-imidazol

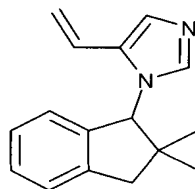


A uma solução de brometo de metiltrifenilfosfônio/amida de sódio [2,4 mmol/grama de sal (0,86 g, 2,06 mmol)] em THF (3,0 mL) é adicionada uma solução de 3-(3,3-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carbaldeído
 15 (165 mg, 0,69 mmol) em THF (2 mL). A reação é permitida agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos e é em seguida saciada com NH₄Cl aquoso saturado. A reação é diluída com acetato de etila e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas são combinadas, secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas.
 20 O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1: 4) para fornecer 1-(3,3-dimetil-indan-1-il)-5-vinil-1H-imidazol semipuro. Também purificação por meio de HPLC de fase reversa semipreparativa (5 a 100% de acetonitrilo/água w/ NH₄OH a

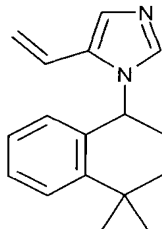
0,1%), fornece 1-(3,3-dimetil-indan-1-il)-5-vinil-1H-imidazol; MS: (ESI) m/z 239 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29 (s, 3 H), 1,39 (s, 3 H), 2,11 (dd, $J = 13,0, 7,7$ Hz, 1 H), 2,54 (dd, $J = 12,9, 7,8$ Hz, 1 H), 5,20 (dd, $J = 11,4, 1,3$ Hz, 1 H), 5,62 (dd, $J = 17,4, 1,3$ Hz, 1 H), 5,72 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,42 (dd, $J = 17,4, 11,1$ Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J = 7,6, 0,8$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 3 H), 7,32 (s, 1 H), 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H). O sal de HCl do composto
 5
 10
 indan-1-il)-5-vinil-1H-imidazol.

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 27:

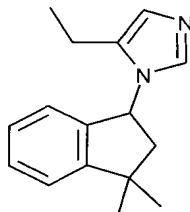
1-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-5-vinil-1H-imidazol



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre: δ ppm 0,80 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 2,70 - 3,06 (m, 2 H), 5,28 (s, 1 H), 5,53 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 5,83 (d, $J = 17,4$ Hz, 1 H), 6,63 (dd, $J = 17,3, 11,2$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,44 (m, 6 H); HRMS: (ESI) m/z 239,1552 [$(M+H)$ ⁺: calculada para C₁₆H₁₉N₂: 239.1548]
 15
 1-(4,4-Dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-5-vinil-1H-imidazol



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre: δ ppm 1,34 (s, 3 H), 1,39 (s, 3 H), 1,66 - 1,80 (m, 2 H), 2,09 - 2,24 (m, 2 H), 5,20 (dd, $J = 11,2, 1,1$ Hz, 1 H), 5,34 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 5,62 (dd, $J = 17,7, 1,3$ Hz, 1 H), 6,42 (dd, $J = 17,4, 11,1$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,16 (m, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,43 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1 H); MS: (ESI) m/z 253,1 ($M+H$)⁺.
 20

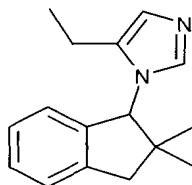
EXEMPLO 28**a) 1-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-5-etil-1H-imidazol**

A uma solução de 1-(3,3-dimetil-indan-1-il)-5-vinil-1H-imidazol (210 mg, 0,882 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 27, em metanol (10 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionado paládio sobre carbono a 5 % em peso (~200 mg, ~0,09 mmol). A atmosfera do vaso de reação é evacuada e enchida novamente com gás hidrogênio (pressão de balão). A reação é permitida agitar sob uma atmosfera de hidrogênio durante 2 horas e é em seguida diluída com acetato de etila e filtrada através de uma almofada de Celite®. A mistura reacional é concentrada e o resíduo é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila: diclorometano, 1:19 a 1:4) para fornecer 1-(3,3-dimetil-indan-1-il)-5-etil-1H-imidazol; HRMS: (ESI) m/z 241,1716 [(M+H)⁺; calculada para C₁₆H₂₁N₂: 241.1705]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29 (s, 3 H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 2,04 (dd, J = 12,9, 8,3 Hz, 1 H), 2,51 - 2,68 (m, 3 H), 5,59 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 3 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H); o sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de 1-(3,3-dimetil-indan-1-il)-5-etil-1H-imidazol.

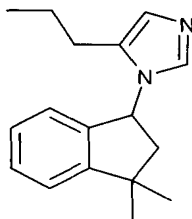
b) (R)- e (S)-1-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-5-etil-1H-imidazol

A resolução dos enantiômeros da base livre do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano:etanol de 9:1 para fornecer (R)- 1-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-5-etil-1H-imidazol (t_r = 13 min) e (S)-1-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-5-etil-1H-imidazol (t_r = 17 min).

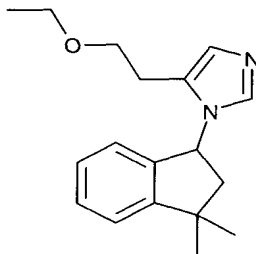
Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 28:

1-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-5-etil-1H-imidazol

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 0,78 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,69 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,76 - 3,03 (m, 2 H), 5,09 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,36 (m, 3 H); HRMS: (ESI) m/z 241.1701 $[(M+H)^+]$: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2$: 241.1705]

1-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-5-propil-1H-imidazol

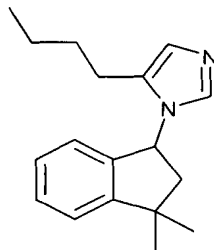
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 1,67 - 1,78 (m, 2 H), 2,04 (dd, $J = 12,9$, 8,3 Hz, 1 H), 2,49 - 2,64 (m, 3 H), 5,59 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 7,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 3 H), 7,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H); (ESI) m/z 255.1854 $[(M+H)^+]$; calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2$: 255.1861].

1-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-5-(2-etóxi-etil)-1H-imidazol

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 1,19 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 1,98 - 2,06 (m, 1 H), 2,55 (dd, $J = 12,9$, 7,6 Hz, 1 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H), 3,51 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 3,69 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 5,73 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 7,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,34 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H);

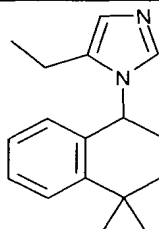
(ESI) m/z 285.1975 $[(M+H)^+]$; calculada para $C_{18}H_{25}N_2O$: 285.1967].

5-Butil-1-(3,3-dimetil-indan-1-il)-1H-imidazol



^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) da base livre: δ ppm 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 5 H), 1,63 - 1,72 (m, 2 H), 1,98 - 2,08 (m, 1 H), 2,50 - 2,66 (m, 3 H), 5,59 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 7,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 3 H), 7,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H); (ESI) m/z 269.2017 $[(M+H)^+]$; calculada para $C_{18}H_{25}N_2$: 269.2018].

1-(4,4-Dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-5-etil-1H-imidazol



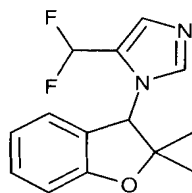
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) da base livre: δ ppm 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,36 (s, 3 H), 1,39 (s, 3 H), 1,67 - 1,88 (m, 2 H), 2,05 - 2,27 (m, 2 H), 2,47 - 2,70 (m, 2 H), 5,21 (dd, $J = 7,8, 5,6$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 7,05 - 7,12 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H); MS: (ESI) m/z 255,2 $(M+H)^+$.

A resolução dos enantiômeros da base livre do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano:isopropanol de 90:10 para fornecer os dois enantiômeros com $t_r = 16,0$ min e $t_r = 18,5$ min.

EXEMPLOS PARA O ESQUEMA GERAL 10

EXEMPLO 29

a) (R)- e (S)- 5-Difluorometil-1-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-1H-imidazol



A uma solução de 3-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-3H-imidazol-4-il]-metanol (1,94 g, 7,94 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 23 em 1,4-dioxano (40 mL) é adicionado óxido de manganês(IV) (6,9 g, 79 mmol) em duas porções. A reação é aquecida ao refluxo até a análise de LC-MS indicar consumo completo do material de partida de álcool. A reação é resfriada para a temperatura ambiente, filtrada, e concentrada. O aldeído resultante é empregado diretamente na próxima reação.

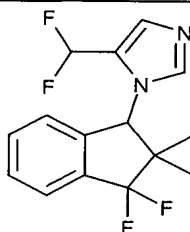
A uma solução do aldeído preparado acima (224 mg, 0,926 mmol) em 1,2-dicloroetano (5 mL) é adicionado trifluoreto de (dietilamino)sulfur (DAST) (0,360 mL, 2,8 mmol). A reação é aquecida a 90 °C durante 6 horas. A solução é resfriada para a temperatura ambiente, saciada com NaHCO₃ aquoso saturado, e diluída com diclorometano. As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada duas vezes com NaHCO₃ aquoso saturado, secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 1:10) para fornecer 5-difluorometil-1-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-1H-imidazol; MS: (ESI) m/z 265 (M+H)⁺. O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico, seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de 5-difluorometil-1-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-1H-imidazol; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,09 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 5,69 (s, 1 H), 6,70 (t, J = 54,69 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,01 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,12 (br. s., 1 H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,87 (br. s., 1 H).

A resolução dos enantiômeros da base livre deste composto é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano:etanol de 9:1 para fornecer (*R*)- 5-Difluorometil-1-(2,2-dimetil-2,3-diidro-benzofuran-3-il)-1H-imidazol (*t_r* = 13,5 min) e (*S*)- 5-Difluorometil-1-(2,2-dimetil-2,3-diidro-

benzofuran-3-il)-1H-imidazol ($t_r = 20,9$ min)

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 29:

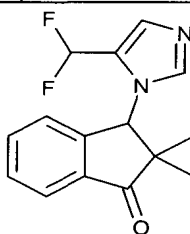
(R)- e (S)-1-(3,3-Difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)-5-difluorometil-1H-imidazol



- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 0,95 (d, $J = 2,8$ Hz, 3 H), 1,31 (d, $J = 3,3$ Hz, 3 H), 5,58 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,86 (t, $J = 52,7$ Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,39 (br. s., 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 2 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H); MS: (ESI) m/z 299,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 10 A resolução dos enantiômeros da base livre deste composto é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak AS-H com heptano:etanol de 9:1 para fornecer LDE270 ($t_r = 10,0$ min) e LDE272 ($t_r = 14,5$ min)

3-(5-Difluorometil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona



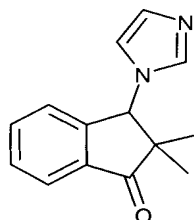
- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 0,89 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 5,83 (s, 1 H), 6,93 (t, $J = 52,6$ Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,52 (br. s., 1 H), 7,67 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,79 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H); HRMS: (ESI) m/z 277.1149 [$(\text{M}+\text{H})^+$: calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OF}_2$: 277.1152]

EXEMPLOS PARA COMPOSTOS NÃO ABRANGIDOS PELOS ESQUEMAS

- 20 GERAIS

EXEMPLO 30

a) 3-Imidazol-1-il-2,2-dimetil-indan-1-ona



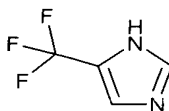
A uma solução de anidrido trifluorometansulfônico (1,13 mL, 6,75 mmol) em diclorometano (10 mL) a -78°C é adicionada, por meio de cânula, uma solução de diisopropiletilamina (1,8 mL, 10,1 mmol) e 3-hidróxi-2,2-dimetil-indan-1-ona, preparada como descrito no Exemplo 20, (400 mg, 2,25 mmol) em diclorometano (5 mL). A reação é agitada a -78°C durante 10 minutos e em seguida é colocada a -10°C durante 10 minutos. A reação é em seguida resfriada novamente para -78°C e uma solução de imidazol (920 mg, 13,5 mmol) em diclorometano (12 mL) é adicionada por meio de cânula. A reação é em seguida colocada em temperatura ambiente durante 1 hora, em cujo tempo ela é diluída com NaHCO_3 aquoso saturado e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas com MgSO_4 , filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 1:3 a 1:0) para fornecer 3-imidazol-1-il-2,2-dimetil-indan-1-ona; MS: (ESI) m/z 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,80 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 5,52 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 1 H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H).

b) (R)- e (S)- 3-Imidazol-1-il-2,2-dimetil-indan-1-ona

A resolução dos enantiômeros deste composto é obtida por H-PLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano-etanol de 4:1 para fornecer (R)-3-Imidazol-1-il-2,2-dimetil-indan-1-ona ($t_r = 5,8$ min) e (S)- 3-Imidazol-1-il-2,2-dimetil-indan-1-ona ($t_r = 7,7$ min)

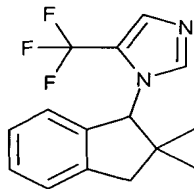
EXEMPLO 31

a) 5-Trifluorometil-1H-imidazol



A uma solução de 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (CAS# 431-67-4, 10 g, 37,1 mmol) em água (40 mL) é adicionado acetato de sódio (6,1 g, 74,2 mmol). A reação é aquecida ao refluxo durante 1 hora e em seguida resfriada para a temperatura ambiente, em cujo tempo uma so-
 5 lução aquosa a 37 % em peso de formaldeído (2,8 mL, 37,1 mmol) é adicio-
 nada seguido por uma solução de hidróxido de amônio aquoso a 28% (50 mL), que leva à formação de um precipitado branco. A reação é permitida agitar durante 6 horas, em cujo tempo o precipitado cristalino é filtrado e la-
 vado com água. Os cristais resultantes são secados em vácuo para fornecer
 10 5-trifluorometil-1H-imidazol; ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,42 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 9,49 (br. s., 1 H).

b) (R)- e (S)-1-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-5-trifluorometil-1H-imidazol



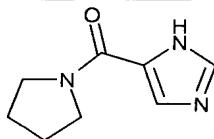
A uma solução de 2,2-dimetil-indan-1-ol, preparada como descri-
 to no Exemplo 10, (400 mg, 2,47 mmol) em THF (30 mL) a 0 °C são adicio-
 15 nados 5-trifluorometil-1H-imidazol (510 mg, 3,75 mmol), trifenilfosfina (982
 mg, 3,75 mmol) e uma solução a 40 % em peso de azodicarboxilato de di-
 metila em tolueno (1,4 mL, 3,75 mmol). A reação é em seguida colocada em
 temperatura ambiente e permitida agitar durante 1 hora, em cujo tempo ela é
 diluída com éter dietílico e água, e é em seguida carregada com Na_2CO_3 (1,9
 20 g, 17,9 mmol) . A reação é permitida agitar durante 10 minutos e as cama-
 das são separadas. A camada orgânica é lavada com salmoura e as cama-
 das aquosas são combinadas e extraídas novamente com éter dietílico. As
 camadas orgânicas são combinadas, secadas com MgSO_4 , filtradas, e con-
 centradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica
 25 gel (acetato de etila-hexanos, 15:85 a 1:1) para fornecer 1-(2,2-dimetil-indan-
 1-il)-5-trifluorometil-1H-imidazol; HRMS: (ESI) m/z 281.1266 $[(M+H)^+]$; calcu-
 lada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3$: 281.1276]. O sal de HCl do composto título pode ser
 preparado por dissolução em éter dietílico, seguido por tratamento com um

excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de 1-(2,2-dimetil-indan-1-il)-5-trifluorometil-1H-imidazol; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,91 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 2,83 - 3,24 (m, 2 H), 5,46 (s, 1 H), 7,25 - 7,50 (m, 4 H), 8,12 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H).

A resolução dos enantiômeros da base livre deste composto é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano:etanol de 95:5 para fornecer LCX758 (t_r = 11 min) e LCX759 (t_r = 13 min).

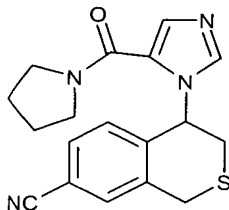
EXEMPLO 32

10 a) (3H-Imidazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona



Uma solução de 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 460 mg, 3,6 mmol), e pirrolidina (7 mL) é aquecida por irradiação de microondas a 110 °C durante 3,5 horas em um vaso selado. A reação é em seguida concentrada até a secura. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:10) para fornecer (3H-imidazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona; MS: (ESI) m/z 166,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 b) 4-[5-(Pirrolidina-1-carbonil)-imidazol-1-il]-isotiocroman-7-carbonitrilo



A uma solução de 4-hidróxi-isotiocroman-7-carbonitrilo, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 12, (300 mg, 1,6 mmol) em THF (20 mL) são adicionados (3H-imidazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona (200 mg, 1,2 mmol), e trifetilfosfina (420 mg, 1,6 mmol). A reação é resfriada para 0 °C e azodicarboxilato de diisopropila (310 μL , 1,6 mmol) é adicionado. A reação é permitida aquecer para a temperatura ambiente e agitada até a análise de LC-MS indicar consumo completo de 4-hidróxi-isotiocroman-7-

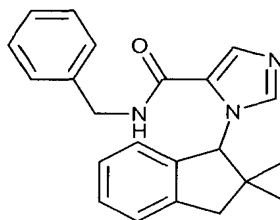
carbonitrilo. A mistura reacional é diluída com NaHCO₃ aquoso saturado e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:1) para fornecer 4-[5-(Pirrolidina-1-carbonil)-imidazol-1-il]-isotiocroman-7-carbonitrilo; MS: (ESI) *m/z* 339,2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,88 - 2,08 (m, 4 H), 3,17 - 3,37 (m, 2 H), 3,53 - 3,68 (m, 2 H), 3,69 - 3,77 (m, 2 H), 3,79 - 3,98 (m, 2 H), 6,55 (t, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,43 - 7,48 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H). O sal de HCl do composto

10 título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de 4-[5-(Pirrolidina-1-carbonil)-imidazol-1-il]-isotiocroman-7-carbonitrilo.

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 32:

15

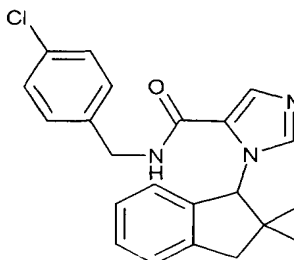
Benzilamida de ácido 3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre: δ ppm 0,76 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 2,69 - 3,01 (m, 2 H), 4,63 - 4,67 (m, 2 H), 6,35 (br. s., 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,22 - 7,42 (m, 9 H), 7,47 (s, 1 H); MS: (ESI) *m/z* 346,2 (M+H)⁺.

20

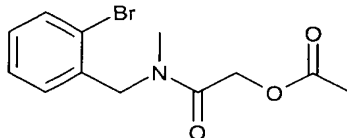
4-Cloro-benzilamida de ácido 3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 0,80 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 2,66 - 3,06 (m, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,25 - 7,40 (m, 6 H), 7,55 - 7,62 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,77 (br. s., 1 H); MS: (ESI) m/z 366,13. 368,02 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

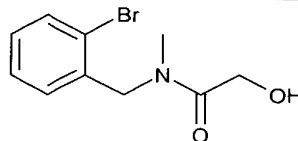
5 EXEMPLO 33

a) Éster [(2-bromo-benzil)-metil-carbamoil]-metílico de ácido acético



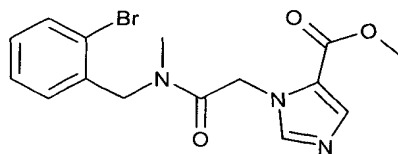
A uma solução de 2-bromo-N-metil benzilamina (CAS# 698-19-1, 0,57 mL, 3,89 mmol) em THF (10 mL) a 0 °C é adicionado trietilamina (0,98 mL, 1,03 mmol) seguido por acetoxiacetilcloreto (0,63 mL, 5,86 mmol). A reação é permitida aquecer para a temperatura ambiente e após duas horas a reação é saciada com NaHCO_3 aquoso saturado e diluída com acetato de etila. As camadas são separadas e a camada orgânica é secada com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-hexanos, 1:4 a 3:2) para fornecer éster [(2-bromo-benzil)-metil-carbamoil]-metílico de ácido acético; MS: (ESI) m/z 300,1, 302,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

b) N-(2-Bromo-benzil)-2-hidróxi-N-metil-acetamida



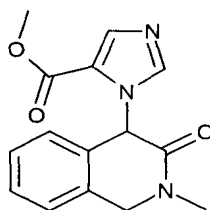
A uma solução de éster [(2-bromo-benzil)-metil-carbamoil]-metílico de ácido acético (11,0 g, 36,8 mmol) em metanol (250 mL) é adicionada uma solução de carbonato de potássio (7,63 g, 55,2 mmol) em água (45 mL). Após agitação durante 90 minutos a reação é concentrada até próximo a secura e em seguida dissolvida em diclorometano. A solução resultante é lavada com salmoura, secada com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 1:99 a 3:47) para fornecer N-(2-bromo-benzil)-2-hidróxi-N-metil-acetamida; MS: (ESI) m/z 258,1, 260,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

c) Éster metílico de ácido 3-[[2-(2-bromo-benzil)-metil-carbamoil]-metil]-3H-imidazol-4-carboxílico



A uma solução de N-(2-bromo-benzil)-2-hidróxi-N-metil-acetamida (1,02 g, 3,95 mmol) em THF (40 mL) a 0 °C são adicionados trife-
 5 nilfosfina (1,15 g, 4,36 mmol), 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 0,50 g, 3,96 mmol) e azodicarboxilato de diisopropila (0,85 mL, 4,36 mmol). A reação é permitida aquecer para a temperatura ambiente e deixada agitar 18 horas. A reação é em seguida adsorvida diretamente em sílica gel e submetida à cromatografia *flash* de sílica gel (dietilamina-metanol-
 10 diclorometano, 1:3:96) para fornecer éster metílico de ácido 3-[[2-(2-bromo-benzil)-metil-carbamoil]-metil]-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 366,2, 368,2 (M+H)⁺.

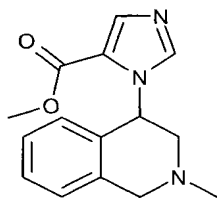
d) Éster metílico de ácido 3-(2-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



A uma solução de éster metílico de ácido 3-[[2-(2-bromo-benzil)-metil-carbamoil]-metil]-3H-imidazol-4-carboxílico (542 mg, 1,43 mmol) em DMF (10 mL) são adicionados CsCO₃ (1,39 g, 4,3 mmol) e uma quantidade catalítica de dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II). A reação é aquecida ao refluxo durante 2 horas e em seguida concentrada até a secura. O resíduo
 15 resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (dietilamina-metanol-diclorometano, 1:2:97) para fornecer éster metílico de ácido 3-(2-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 286,2 (M+H)⁺.

e) Éster metílico de ácido 3-(2-metil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

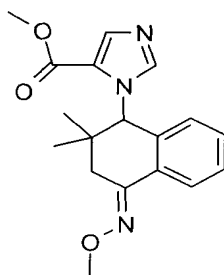
25



A uma solução de éster metílico de ácido 3-(2-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (90 mg, 0,316 mmol) em THF (2 mL) é adicionada uma solução a 1 M de borano em THF (1,6 mL, 1,6 mmol). A reação é permitida agitar durante 1 hora, em cujo tempo ela é saciada com HCl aquoso a 1 M. A reação acidificada é permitida agitar durante uma hora e em seguida é tratada com NaOH aquoso a 1 N até o pH ser > 7. A mistura é em seguida extraída com diclorometano. O extrato orgânico é secado sobre Na₂SO₄, filtrado, e concentrado. O resíduo resultante é purificado por HPLC de fase reversa semipreparativa (5 a 100% de acetonitrilo/água w/ NH₄OH a 0,1%) para fornecer éster metílico de ácido 3-(2-metil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 272,2 (M+H)⁺. O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster metílico de ácido 3-(2-metil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,39 (s, 3 H), 2,80 (dd, J = 12,4, 3,8 Hz, 1 H), 2,94 - 3,02 (m, 1 H), 3,40 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,90 - 3,96 (m, 1 H), 6,35 (m, 1 H), 7,11 - 7,23 (m, 3 H), 7,24 - 7,32 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H).

20 EXEMPLO 34

a) Éster metílico de ácido (R)- e (S)-3-{4-[(E)-metoxiimino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico



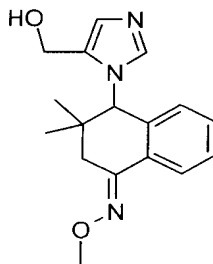
A uma solução de éster metílico de ácido (R)- ou (S)- 3-(2,2-

dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (0,091 g, 0,299 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 13, e cloridrato de metoxiamina (0,076 g, 0,897 mmol) em metanol (2 mL) é adicionada piridina (0,24 g, 2,99 mmol) e a mistura é aquecida para 50 °C. Após 5 1,5 hora, a mistura é diluída com acetato de etila e lavada duas vezes com sulfato de cobre aquoso, duas vezes com 1:9 de v/v de hidróxido de amônio aquoso-cloreto de amônio aquoso saturado, água, e salmoura. A camada orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada para fornecer éster metílico de ácido (*R*)- ou (*S*)-3-{4-[(*E*)-metoxiimino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico como uma relação de 19:1 de isômero geométrico sem a necessidade de outra purificação. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 2,52 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H), 2,99 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 4,06 (s, 3 H), 6,65 (s, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 1 H), 7,41 - 7,49 (m, 2 H), 8,18 - 8,22 (m, 2 H), 8,27 (br. s., 1 H).

15 Os compostos títulos podem também ser obtidos a partir do material racêmico por resolução de HPLC usando a coluna ChiralPak AS-H com uma fase móvel de 19:1 de heptano/álcool reagente para fornecer éster metílico de ácido (*R*)-3-{4-[(*E*)-Metoxiimino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico (*t_r* = 10,6 min) e éster metílico de ácido 20 (*S*)-3-{4-[(*E*)-Metoxiimino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico (*t_r* = 12,3 min).

EXEMPLO 35

a) O-metil-oxima de (*R*)- ou (*S*)-4-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona



25 A uma solução de éster metílico de ácido (*R*)- ou (*S*)-3-{4-[(*E*)-metoxiimino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico (aproximadamente 100 mg, aproximadamente 0,299 mmol), que

pode ser preparada como descrito no Exemplo 34 , em diclorometano (2 mL) a -78 °C é adicionado DIBAL-H (1,0 M em hexano, 0,91 mL, 0,91 mmol) em porção durante 45 minutos. Metanol (0,1 mL) é em seguida adicionado e o banho de resfriamento é removido. A mistura é diluída com diclorometano e

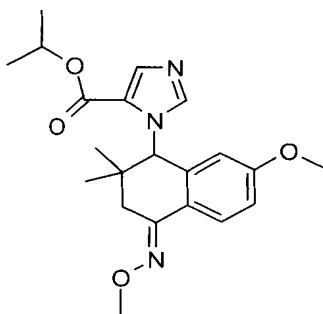
5 uma solução aquosa de sal de Rochelle é adicionada. A mistura é vigorosamente agitada durante 1 hora, também diluída com sal de Rochelle aquoso, em seguida extraída com diclorometano. O extrato orgânico é secado sobre MgSO₄, filtrado, e concentrado para fornecer um resíduo, que é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (diclorometano-metanol, 97:3 a 19:1)

10 para fornecer O-metil-oxima de (*R*)- ou (*S*)-4-(5-hidroxi-metil-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona como uma mistura de 19:1 de isômeros geométricos; MS: (ESI) *m/z* 300,0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) de Isômero Maior: δ ppm 0,96 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 2,71 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H), 2,86 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 4,74 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 4,78 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 5,46 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,14 - 7,16 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 8,11 - 8,15 (m, 1 H).

15

EXEMPLO 36

a) Éster isopropílico de ácido 3-{7-metóxi-4-[(*E*)-metoxiimino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico



20 A uma solução de éster isopropílico de ácido 3-(7-metóxi-2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 14, (0,053 g, 0,147 mmol) e cloridrato de metoxiamina (0,038 g, 0,442 mmol) em isopropanol (1 mL) é adicionado piridina (0,118 g, 1,472 mmol). A mistura é aquecida para 50 °C e

25 após 2 horas, é diluída com acetato de etila, e lavada duas vezes com bisulfato de sódio aquoso a 1 M, água, e salmoura. A fase orgânica é secada

sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (eluição com heptano-acetato de etila, 4:1 a 7:3) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-{7-metóxi-4-[(*E*)-metoxiimino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) *m/z* 386,0 (M+H)⁺. O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster isopropílico de ácido 3-{7-metóxi-4-[(*E*)-metoxiimino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 1,47 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 1,49 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 2,43 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H), 3,01 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 5,40 (sept, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,79 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,09 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H).

b) Éster isopropílico de ácido (*R*)- e (*S*)-3-{7-metóxi-4-[(*E*)-metoxiimino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico

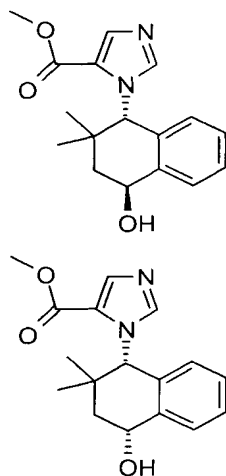
A resolução dos enantiômeros do composto título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak IA com uma fase móvel de heptano-etanol de 9:1 para fornecer éster isopropílico de ácido (*R*)- 3-{7-Metóxi-4-[(*E*)-metoxiimino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico (*t_r* = 6,9 min) e éster isopropílico de ácido (*S*)-3-{7-Metóxi-4-[(*E*)-metoxiimino]-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il}-3H-imidazol-4-carboxílico (*t_r* = 8,7 min).

EXEMPLO 37

a) Éster metílico de ácido (1*R*)- ou (1*S*)-3-(*trans*-4-hidróxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-*r*-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

e

éster metílico de ácido (1*R*)- ou (1*S*)-3-(*cis*-4-hidróxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-*r*-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

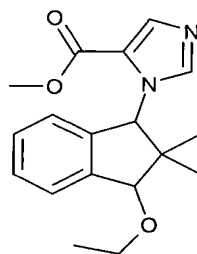


Éster metílico de ácido tanto *cis*- quanto *trans*-(1*R*)- ou (1*S*)-3-(4-hidróxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-*r*-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico pode ser isolado da mistura que resulta do uso do seguinte procedimento. A uma solução de éster metílico de ácido (*R*)- 3-(2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (0,130 g, 0,431 mmol), que
5 pode ser preparada como descrito no Exemplo 13, em metanol (4 mL) a 0 °C é adicionado NaBH₄ (0,025 g, 0,647 mmol). Após 10 min, tampão aquoso de pH 7 é adicionado e a mistura é extraída com diclorometano. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio e filtrada através de um tampão de algodão para fornecer um resíduo, que é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (diclorometano-metanol, 99:1 a 49:1) para fornecer éster metílico de ácido (1*R*)-3-(*t*-4-hidróxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-*r*-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) *m/z* 301,0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,87 (dd, *J* = 13,5, 8,7 Hz, 1 H), 2,19
10 (dd, *J* = 13,5, 5,9 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 5,01 (dd, *J* = 8,7, 5,9 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H); e éster metílico de ácido (1*R*)-3-(*c*-4-hidróxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-*r*-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) *m/z* 301,0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400
15 MHz, MeOD) δ ppm 0,77 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,82 (dd, *J* = 13,9, 10,4 Hz, 1 H), 1,95 (dd, *J* = 13,9, 6,8 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 6,32 (s, 1 H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H). Os respectivos enantiômeros éster

metílico de ácido (1*S*)-3-(*t*-4-hidróxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-*r*-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico e éster metílico de ácido (1*S*)-3-(*c*-4-hidróxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-*r*-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico podem ser obtidos a partir do éster metílico de ácido (*S*)- 3-(2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico.

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 37:

Éster metílico de ácido *cis*- e *trans*-3-(3-etóxi-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



Este composto pode ser preparado de uma maneira similar ao Exemplo 37, quando éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-3-oxo-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparado como descrito no Exemplo 20, for empregado em vez de éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico. Além disso a hidroxila secundária resultante pode ser alquilada por meio de desprotonação com NaH e tratamento com iodoetano para fornecer uma mistura isomérica de éster metílico de ácido *cis*- e *trans*-3-(3-etóxi-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico.

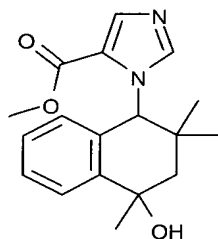
Mistura isomérica de ~4,5:1. MS: (ESI) m/z 315,12 ($M+H$)⁺. Diastereômero Maior: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre: δ ppm 0,80 (s, 3 H), 1,16 - 1,24 (m, 6 H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,24 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 7,18 - 7,52 (m, 5 H), 7,77 (d, J = 1,0 Hz, 1 H); Diastereômero Menor: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre: δ ppm 0,81 (s, 3 H), 1,16 - 1,23 (m, 6 H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,72 - 3,80 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,58 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,19 - 7,51 (m, 4 H), 7,80 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

EXEMPLO 38

a) Éster metílico de ácido 3-((1S,4R)-4-hidróxi-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico e éster metílico de ácido 3-((1R,4R)-4-hidróxi-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

5 ou

éster metílico de ácido 3-((1S,4S)-4-hidróxi-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico e éster metílico de ácido 3-((1R,4S)-4-hidróxi-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



10 A uma solução de éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 13, (985 mg, 3,31 mmol) em tolueno (35 mL) a -78 °C é adicionada uma solução a 2,0 M de trimetil alumínio em tolueno (3,3 mL, 6,6 mmol) seguido por uma solução a 1,0 M de zinco de dimetila em

15 heptano (6,6 mL, 6,6 mmol). A reação é deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante aproximadamente 48 horas. A reação é em seguida saciada com NH₄Cl aquoso saturado, e diluída com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura reacional é em seguida extraída com diclorometano. O extrato orgânico é secado com Na₂SO₄, filtrado, e concentrado. O resíduo

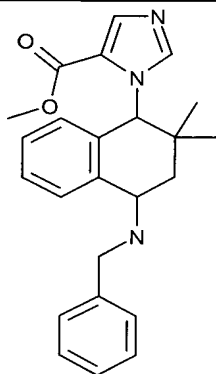
20 resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (dietilamina-metanol-diclorometano, 1:2:97) para fornecer éster metílico de ácido 3-(4-hidróxi-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico como um diastereômero único; MS: (ESI) m/z 315 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,59 (br. s., 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,95 - 2,18 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 6,44 (s, 1 H), 6,76 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H);

25

A resolução dos enantiômeros do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com hexanos:etanol de 1:1 para fornecer $t_r = 14,3$ min e $t_r = 17,9$ min.

EXEMPLO 39

- 5 a) Éster metílico de ácido *cis*- e *trans*-3-(4-benzilamino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1il)-3H-imidazol-4-carboxílico



- A uma solução de éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 13, (400 mg, 1,34 mmol) em etanol (10 mL) a 0 °C é adicionado benzilamina (0,22 mL, 2,01 mmol) seguido por isopropóxido de titânio (IV) (0,70 mL, 2,38 mmol). A mistura reacional é permitida aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 15 horas. A mistura reacional é em seguida aquecida para 60 °C durante 1,5 hora, resfriada para a temperatura ambiente e carregada com triacetoxiboroidreto de sódio (500 mg, 2,36 mmol). A reação é permitida agitar durante aproximadamente 48 horas, em cujo tempo boroidreto de sódio (200 mg, 5,28 mmol) é adicionado em duas porções e a reação é aquecida a 60 °C durante 3 horas. A reação é resfriada para a temperatura ambiente e saciada com NaHCO₃ aquoso saturado, diluída com metanol, filtrada, e concentrada para remover os solventes orgânicos. A mistura resultante é em seguida extraída com acetato de etila. O extrato orgânico é secado com Na₂SO₄, filtrado, e concentrado. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:9) e também purificado por HPLC de fase reversa semipreparativa (30 a 100% acetonitrilo/água w/ NH₄OH a 0,1%) para fornecer éster metílico de ácido *cis*-3-(2,2-dimetil-4-fenilamino-1,2,3,4-tetraidro-
- 10
- 15
- 20
- 25

naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; HRMS: (ESI) m/z 390,2191 [(M+H)⁺ ; calculada para C₂₄H₂₈N₃O₂: 390.2182]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,79 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,77 - 2,01 (m, 2 H), 3,87 - 4,11 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,23 (s, 1 H), 7,08 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,25 - 7,42 (m, 6 H), 7,45 - 7,55 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H); e éster metílico de ácido *trans*-3-(2,2-dimetil-4-fenilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; HRMS: (ESI) m/z 390,2191 [(M+H)⁺ ; calculada para C₂₄H₂₈N₃O₂: 390.2182]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,86 (dd, J = 13,3, 10,2 Hz, 1 H), 2,20 (dd, J = 13,4, 5,8 Hz, 1 H), 3,82 - 3,99 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,09 - 4,18 (m, 1 H), 6,56 - 6,65 (m, 2 H), 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,23 - 7,40 (m, 6 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H). O sal de HCl dos compostos títulos são preparados dissolvendo-se os compostos separadamente em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. As soluções heterogêneas resultantes são concentradas para fornecer os sais de HCl de éster metílico de ácido *cis*- e *trans*-3-(2,2-dimetil-4-fenilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico.

b) Éster metílico de ácido 3-((1S,4S)-4-benzilamino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

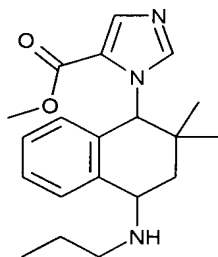
20 e

Éster metílico de ácido 3-((1R,4R)-4-benzilamino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

A resolução dos enantiômeros do isômero *trans* (LDA268) do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano: etanol de 9:1 para fornecer t_r = 18 min e t_r = 28 min.

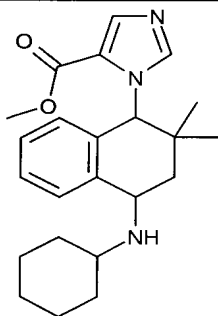
Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 39:

Éster metílico de ácido *cis*- ou *trans*-3-(2,2-dimetil-4-propilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



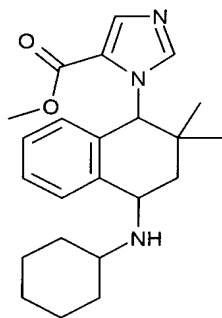
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre: δ ppm 0,95 (s, 3 H), 0,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,47 - 1,67 (m, 2 H), 1,79 (dd, *J* = 13,4, 10,4 Hz, 1 H), 2,14 (dd, *J* = 13,5, 5,68 Hz, 1 H), 2,57 - 2,75 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 6,54 - 6,63 (m, 2 H), 7,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 1 H), 7,39 (br. s., 1 H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H); HRMS: (ESI) *m/z* 342.2184 [(*M*+H)⁺ ; calculada para C₂₄H₂₈N₃O₂: 342.2182].

Éster metílico de ácido *cis*- ou *trans*- 3-(4-cicloexilamino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (Isômero Maior)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre: δ ppm 0,93 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,15 - 1,42 (m, 5 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,74 - 1,86 (m, 3 H), 2,00 - 2,08 (m, 1 H), 2,16 (dd, *J* = 13,4, 5,8 Hz, 1 H), 2,69 - 2,84 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,00 - 4,14 (m, 1 H), 6,51 - 6,64 (m, 2 H), 7,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,22 - 7,32 (m, 1 H), 7,37 (br. s., 1 H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H); HRMS: (ESI) *m/z* 382.2476 [(*M*+H)⁺ ; calculada para C₂₃H₃₂N₃O₂: 382.2495].

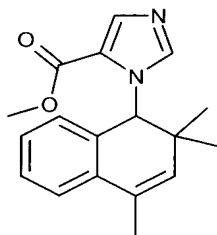
Éster metílico de ácido *cis*- ou *trans*- 3-(4-cicloexilamino-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-)-3H-imidazol-4-carboxílico (Isômero Menor)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) da base livre: δ ppm 0,76 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,21 - 1,42 (m, 5 H), 1,57 - 1,72 (m, 2 H), 1,74 - 2,00 (m, 4 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 2,72 - 2,87 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,99 - 4,07 (m, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 2 H), 7,69 - 7,91 (m, 2 H); HRMS: (ESI) m/z 382.2503 $[(M+H)^+]$; calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$: 382.2495].

EXEMPLO 40

a) Éster metílico de ácido 3-(2,2,4-trimetil-1,2-diidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

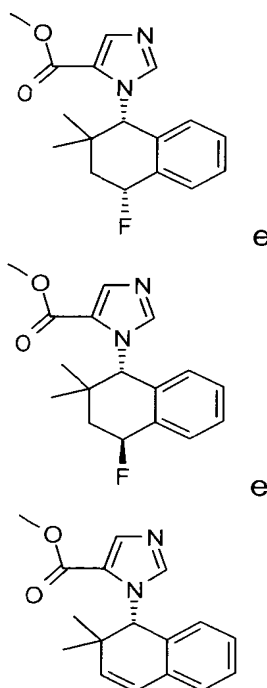


A uma solução de metanol anidrosa a 1,25 M de HCl (3 mL) é adicionado éster metílico de ácido 3-(4-hidróxi-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 38, (85 mg, 0,27 mmol). A reação é em seguida aquecida para 50 °C, e é em seguida concentrada até a secura. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (dietilamina-metanol-diclorometano, 0,5:1:98,5) para fornecer éster metílico de ácido 3-(2,2,4-trimetil-1,2-diidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 297,0 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,86 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 2,15 (d, $J = 1,3$ Hz, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 5,56 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 7,16 - 7,26 (m, 2 H), 7,31 - 7,41 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H). O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido

por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster metílico de ácido 3-(2,2,4-trimetil-1,2-diidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico.

5 EXEMPLO 41

- a) Éster metílico de ácido (1R)- ou (1S)-3-(c-4-fluoro-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-r-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico e
Éster metílico de ácido (1R)- ou (1S)-3-(t-4-fluoro-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-r-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico e
 10 Éster metílico de ácido (R)- ou (S)-3-(2,2-dimetil-1,2-diidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



- Os compostos estruturados acima podem ser isolados da mistura que resulta do emprego do seguinte procedimento. A uma solução de éster metílico de ácido (1R)- ou (1S)-3-(t-4-hidróxi-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-r-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (0,610 g, 1,990 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 37, em diclorometano (30 mL) a 0 °C sob nitrogênio é adicionado DAST (1,013 g, 5,971 mmol) gota a gota. Após 10 minutos, a mistura é diluída com diclorometano e lavada duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso saturado, seguido por água e salmoura.

As fases aquosas combinadas são extraídas novamente uma vez com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio e filtradas através de um tampão de sílica gel em um funil sinterizado (elução com diclorometano em seguida diclorometano-metanol, 49:1).

- 5 Após concentração do filtrado, o resíduo é purificado por HPLC sobre uma Chiralpak IA eluindo com 9:1 de heptano-álcool reagente, para fornecer. Todos os três produtos podem ser convertidos no sal hidrocloreto por dissolução em éter dietílico seguida por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer os respectivos sais de HCl:

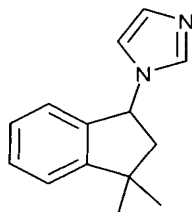
Éster metílico de ácido (*R*)- ou (*S*)-3-(2,2-dimetil-1,2-diidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 283,0 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) do sal de HCl: δ ppm 0,97 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 5,88 (d, $J = 9,7$ Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,75 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 3 H), 7,44 - 7,49 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H).

Éster metílico de ácido (1*R*)- ou (1*S*)-3-(*c*-4-fluoro-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-*r*-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 303,0 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) do sal de HCl: δ ppm 0,97 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 2,07 - 2,17 (m, 1 H), 2,21 - 2,30 (m, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 5,81 (dt, $J = 50,8$, 7,1 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H);

Éster metílico de ácido (1*R*)- ou (1*S*)-3-(*t*-4-fluoro-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-*r*-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 303,0 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) do sal de HCl: δ ppm 0,89 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 2,05 - 2,31 (m, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 5,84 (dt, $J = 51,0$, 4,5 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 2 H).

EXEMPLO 42

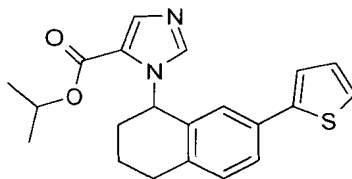
- 30 a) 1-(3,3-Dimetil-indan-1-il)-1H-imidazol



A uma solução de 3,3-dimetil-indan-1-ol (CAS# 38393-92-9, 1,62 g, 1,0 mmol)] em tolueno (30 mL) é adicionado imidazol (1,36 g, 20,0 mmol) seguido por tri-*t*-butilfosfina (2,5 mL, 10,1 mmol). A reação é colocada a 0 °C e N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (1,72 g, 10 mol) é em seguida adicionado. A reação é permitida agitar durante 10 minutos a 0 °C e em seguida é aquecida a 60 °C durante a noite. na manhã seguinte a reação é diluída com heptano (30 mL) e filtrada. O filtrado é extraído duas vezes com HCl aquoso a 1 N. Os extratos aquosos são combinados, lavados com acetato de etila e em seguida basificados (pH > 10) pela adição cuidadosa de NaOH aquoso a 5 N. A solução aquosa é em seguida extraída três vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados são secados com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo resultante é purificado por HPLC de fase reversa semipreparativa (15 a 85% de acetonitrilo/água w/ NH₄OH a 0,1%) para fornecer 1-(3,3-dimetil-indan-1-il)-1H-imidazol; HRMS: (ESI) *m/z* 213.1397 [(M+H)⁺; calculada para C₁₄H₁₇N₂: 213.1392]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (s, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 2,11 (dd, *J* = 12,9, 8,3 Hz, 1 H), 2,57 (dd, *J* = 12,9, 7,6 Hz, 1 H), 5,72 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,19 - 7,29 (m, 2 H), 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H). O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de 1-(3,3-dimetil-indan-1-il)-1H-imidazol.

EXEMPLO 43

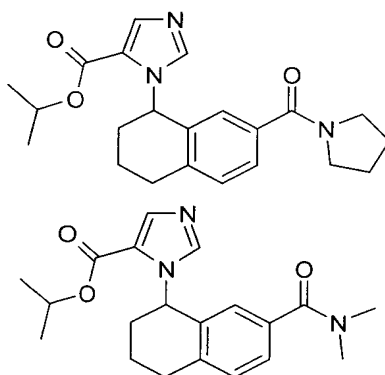
a) Éster isopropílico de ácido 3-(7-tiofen-2-il-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



Um frasco é carregado com éster isopropílico de ácido 3-(7-bromo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (0,225 g, 0,520 mmol), que pode ser preparado como descrito no Exemplo 5, ácido 2-tienilborônico (0,145 g, 1,041 mmol), carbonato de sódio aquoso (2 M, 1,30 mL, 2,60 mmol) e DMF (35 mL). Tetrakis(trifenilfosfina) paládio (0,060 g, 0,052 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida para 150 °C em um tubo selado sob condições de irradiação de microondas durante 12 minutos. A reação é em seguida resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para fornecer um resíduo, que é purificado por cromatografia de sílica gel (misturas de hexanos-acetato de etila) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-[7-tiofen-2-il-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS: (ESI) m/z 367,2 ($M+H$)⁺. O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster isopropílico de ácido 3-[7-tiofen-2-il-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,41 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,80 - 1,97 (m, 2 H), 2,22 - 2,34 (m, 2 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 3,04 (dt, J = 17,2, 6,0 Hz, 1 H), 5,26 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,36 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 5,2, 3,7 Hz, 1 H), 7,18 (br. s, 1 H), 7,28 (dd, J = 3,7, 1,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J = 5,2, 1,1 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

EXEMPLO 44

- a) Éster isopropílico de ácido 3-[7-(pirrolidina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico e
Éster isopropílico de ácido 3-[7-(dimetilcarbamoil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico



Éster isopropílico de ácido 3-[7-(pirrolidina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico e éster isopropílico de ácido 3-[7-(dimetilcarbamoil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico podem ser obtidos da mistura reacional resultando deste procedimento. Um tubo de pressão adaptado com um septo é carregado com éster isopropílico de ácido 3-(7-bromo-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparado como descrito no Exemplo 5, (0,304 g, 0,836 mmol), pirrolidina (0,298 g, 4,184 mmol), dicloreto de (bis-trifenilfosfina)paládio (0,029 g, 0,418 mmol), e DMF (4 mL). Monóxido de carbono é borbulhado através da solução durante 15 min, e em seguida o septo é substituído com uma tampa de rosca e a mistura é aquecida para 100 °C durante a noite. A reação é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia de sílica gel (misturas de diclorometano-metanol) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-[7-(pirrolidina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 382,2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,85 - 2,01 (m, 6 H), 2,28 - 2,33 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 1 H), 3,09 (dt, J = 17,4, 6,3 Hz, 1 H), 3,27 - 3,33 (m, 1 H), 3,38 - 3,42 (m, 1 H), 3,56 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 5,21 (sept, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,37 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,05 (br. s, 1 H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H); e

Éster isopropílico de ácido 3-[7-(dimetilcarbamoil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 356,2

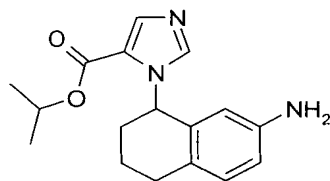
(M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,37 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,88 - 1,96 (m, 2 H), 2,27 - 2,32 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 5,22 (sept, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 6,36 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 6,96 (br. s., 1 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 7,55 (br. s., 1 H), 7,76 (br. s., 1 H).

b) Éster isopropílico de ácido (*R*)- e (*S*)-3-[7-(pirrolidina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico

A resolução dos enantiômeros do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com acetonitrilo a 100% para fornecer dois isômeros com *t_r* = 17,0 min e *t_r* = 22,5 min.

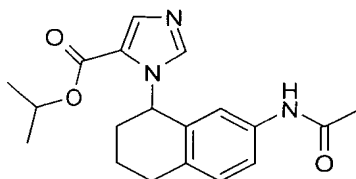
EXEMPLO 45

a) Éster isopropílico de ácido 3-(7-amino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



A uma solução de éster isopropílico de ácido 3-(7-nitro-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 5, (3,24 g, 9,84 mmol) em etanol (125 mL) é adicionado paládio sobre carbono (10% em peso, 0,65 g, 0,61 mmol). O frasco é inundado com hidrogênio e agitado sob pressão de balão em temperatura ambiente durante a noite. O catalisador é em seguida filtrado através de Celite®. A massa de Celite® é lavada com metanol e o filtrado combinado é concentrado para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(7-acetilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,62 - 1,83 (m, 2 H), 2,01 - 2,08 (m, 1 H), 2,13 - 2,21 (m, 1 H), 2,67 - 2,84 (m, 2 H), 5,22 (sept, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 6,17 (t, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,62 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H).

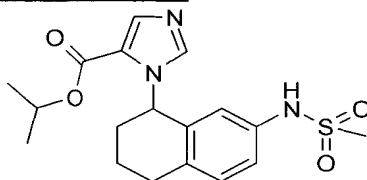
b) Éster isopropílico de ácido 3-(7-acetilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-

3H-imidazol-4-carboxílico

A uma solução de éster isopropílico de ácido 3-(7-amino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (0,180 g, 0,602 mmol) e piridina (0,052 g, 0,662 mmol) em diclorometano (2 mL) é adicionado cloreto de acetila (0,052 g, 0,662 mmol) a 0 °C e a reação é agitada durante 2,5 horas. A solução é em seguida com HCl aquoso a 10% e água e as fases aquosas combinadas são extraídas com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas para fornecer um resíduo, que é purificado por cromatografia de sílica gel (misturas de diclorometano-metanol) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(7-acetilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 342,2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,78 - 1,92 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,16 - 2,31 (m, 2 H), 2,81 - 2,89 (m, 1 H), 2,98 (dt, J = 16,9, 6,1 Hz, 1 H), 5,25 (sept, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,32 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,17 (br. s, 1 H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

EXEMPLO 46

a) Éster isopropílico de ácido 3-(7-metanossulfonilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

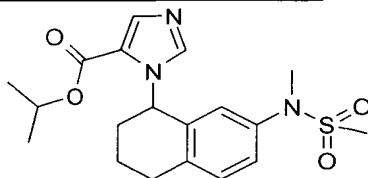


A uma solução de éster isopropílico de ácido 3-(7-amino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 45, (0,408 g, 1,36 mmol) e piridina (0,162 g, 2,04 mmol) em diclorometano (4 mL) a 0 °C é adicionado cloreto de metanossulfonila (0,168 g, 1,47 mmol) e a reação é agitada durante 2,5 horas. A solu-

ção é em seguida com HCl aquoso a 10% e água e as fases aquosas combinadas são extraídas com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas para fornecer um resíduo, que é purificado por cromatografia de sílica gel (misturas de diclorometano-metanol) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(7-metanossulfonilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 378,2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,84 - 1,93 (m, 2 H), 2,19 - 2,33 (m, 2 H), 2,87 (dt, J = 16,9, 6,6 Hz, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 3,01 (dt, J = 16,9, 6,3 Hz, 1 H), 5,24 (sept, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,32 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

EXEMPLO 47

a) Éster isopropílico de ácido 3-(7-metanossulfonil-metil-amino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

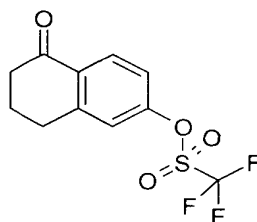


A uma suspensão de éster isopropílico de ácido 3-(7-metanossulfonilamino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 46, (0,145 g, 0,384 mmol) e carbonato de potássio (0,106 g, 0,769 mmol) em DMF (5 mL) a 0 °C é adicionado iodeto de metila (0,082 g, 0,576 mmol) e a reação é agitada durante 2 horas. Após diluição, a solução é lavada com HCl aquoso a 10% e água e as fases aquosas combinadas são extraídas com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas para fornecer um resíduo, que é purificado por cromatografia de sílica gel (misturas de diclorometano-metanol) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(7-metanossulfonil-metil-amino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 392,2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,39 (d,

$J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,79 - 1,96 (m, 2 H), 2,20 - 2,33 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 3,00 - 3,08 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 5,22 (sept, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 6,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,00 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H).

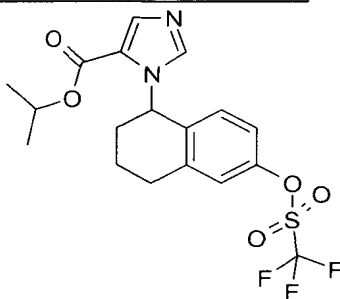
5 EXEMPLO 48

a) Éster 5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ílico de ácido trifluoro-metanossulfônico



A uma solução de 6-hidróxi-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (CAS# 3470-50-6, 0,10 g, 0,62 mmol) em piridina (3 mL) é adicionado anidrido trifluorometano sulfônico (0,26 g, 0,92 mmol) e a solução é agitada durante 1 hora. Após diluição com diclorometano, a solução é lavada com água e HCl aquoso a 1 M, secada e concentrada para fornecer éster 5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ílico de ácido trifluoro-metanossulfônico ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,15 - 2,24 (m, 2 H), 2,67 - 2,73 (m, 2 H), 3,03 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 7,20 - 7,23 (m, 2 H), 8,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H).

b) Éster isopropílico de ácido 3-(6-trifluorometanossulfonilóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

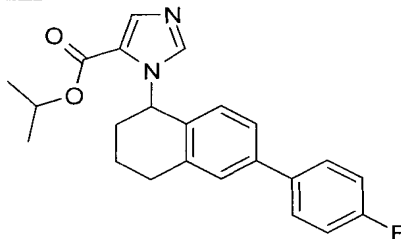


A uma solução de éster 5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ílico de ácido trifluoro-metanossulfônico (8,63 g, 0,027 mol) em metanol (75 mL) a 0 °C é adicionado boroidreto de sódio (2,84 g, 0,075 mol) em uma porção. O banho de resfriamento é removido e após 1,5 hora a mistura é vertida em água (75 mL). Os orgânicos voláteis são em seguida removidos em vácuo. A

mistura resultante é extraída com diclorometano, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada para fornecer éster 5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ílico de ácido trifluoro-metanossulfônico, que é usado na próxima etapa sem outra purificação.

- 5 A uma suspensão de éster 5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ílico de ácido trifluoro-metanossulfônico (5,0 g, 0,016 mol) e 4-imidazolcarboxilato de isopropila, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 1 (1,72 g, 0,011 mol) em THF (100 mL) a 0 °C são adicionados tri-
 10 fenilfosfina (4,20 g, 0,016 mol) e azodicarboxilato de dimetila (40% em peso em tolueno, 5,85 g, 0,016 mol). Após 1 hora, a mistura é diluída com acetato de etila e lavada com água. A fase orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para fornecer um resíduo, que é purificado por cromatografia de sílica gel (eluição com misturas de hexanos-acetato de etila) para forne-
 15 cer éster isopropílico de ácido 3-(6-trifluorometanossulfonilóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,88 - 1,97 (m, 2 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,96 (dd, J = 17,4, 6,3 Hz, 1 H), 3,11 (dd, J = 17,4, 6,6 Hz, 1 H), 5,22 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,36 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 1,0 Hz,
 20 1 H).

c) Éster isopropílico de ácido 3-[6-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico

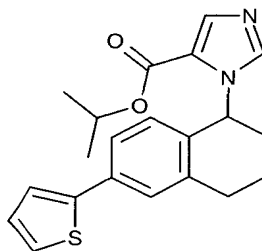


- Um frasco é carregado com éster isopropílico de ácido 3-(6-trifluorometanossulfonilóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-
 25 carboxílico (0,225 g, 0,520 mmol), ácido 4-fluorofenilborônico (0,145 g, 1,041 mmol), carbonato de sódio aquoso (2 M, 1,30 mL, 2,60 mmol) e DMF (35 mL). Tetracis(trifenilfosfina) paládio (0,060 g, 0,052 mmol) é adicionado e a

mistura é aquecida para 150 °C em um tubo selado sob condições de irradiação de microondas durante 12 minutos. A reação é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano. A fase orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para fornecer um resíduo, que é purificado por cromatografia de sílica gel (misturas de hexano-acetato de etila) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-[6-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS: (ESI) *m/z* 379,2 (M+H)⁺. O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster isopropílico de ácido 3-[6-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-3H-imidazol-4-carboxílico; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,75 - 1,86 (m, 1 H), 1,93 - 2,02 (m, 1 H), 2,31 - 2,47 (m, 2 H), 2,99 (ddd, *J* = 17,0, 9,3, 5,6 Hz, 1 H), 3,13 (dt, *J* = 17,0, 5,3 Hz, 1 H), 5,36 (sept, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 6,61 (t, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 3 H), 7,51 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 2 H), 8,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H).

O seguinte composto pode ser preparado de uma maneira similar como o Exemplo 48:

20 Éster isopropílico de ácido 3-(6-tiofen-2-il-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

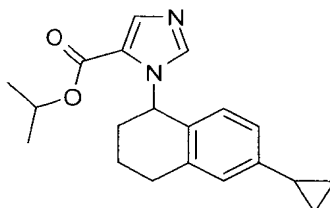


¹H NMR (400 MHz, MeOD) do sal de HCl: δ ppm 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,46 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,72 - 1,80 (m, 1 H), 1,92 - 2,00 (m, 1 H), 2,28 - 2,41 (m, 2 H), 2,96 (ddd, *J* = 17,3, 9,1, 5,3 Hz, 1 H), 3,09 (dt, *J* = 17,3, 5,3 Hz, 1 H), 5,35 (sept, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 6,57 (t, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 5,2, 3,7 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,18 (dd, *J* = 5,2, 1,1 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 3,7, 1,1 Hz, 1 H), 7,56 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 7,62 (br. s, 1

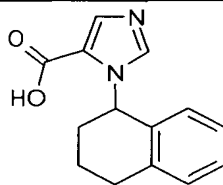
H), 8,33 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,64 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H); MS: (ESI) m/z 367,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 49

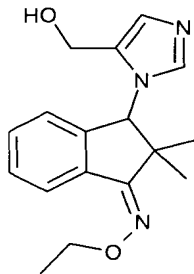
5 a) Éster isopropílico de ácido 3-(6-ciclopropil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



Um frasco é carregado com éster isopropílico de ácido 3-(6-trifluorometanossulfonilóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (0,183 g, 0,426 mmol), que pode ser preparado como descrito no Exemplo 48, ácido ciclopropilborônico (0,091 g, 1,059 mmol), fluoreto de potássio (0,081 g, 1,39 mmol), brometo de sódio (0,043 g, 0,423 mmol) e tolueno (5 mL). Tetracis(trifenilfosfina) paládio (0,015 g, 0,013 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida para 90 °C durante a noite. A reação é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano. A fase orgânica é secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para fornecer um resíduo, que é purificado por cromatografia de sílica gel (eluição com misturas de hexanos-acetato de etila) para fornecer éster isopropílico de ácido 3-(6-ciclopropil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 325,2 (M+H)⁺. O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster isopropílico de ácido 3-(6-ciclopropil-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,71 - 0,75 (m, 2 H), 1,00 - 1,05 (m, 2 H), 1,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,46 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,65 - 1,76 (m, 1 H), 1,87 - 1,98 (m, 2 H), 2,24 - 2,39 (m, 2 H), 2,87 (ddd, $J = 16,9, 9,3, 5,3$ Hz, 1 H), 3,00 (dt, $J = 16,9, 5,0$ Hz, 1 H), 5,34 (sept, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 6,51 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 6,98 (dd, $J = 9,3, 1,2$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 9,3$ Hz, 2 H), 8,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,51 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H).

EXEMPLO 50**a) Ácido 3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico**

A uma solução de éster metílico de ácido 3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 2, (0,510 g, 1,990 mmol) em etanol (20 mL) é adicionado LiOH a 4 M aquoso (5 mL, 20 mmol) fazendo com que um precipitado imediato forme-se. Após 3 horas, a mistura é evaporada até a secura, redissolvida em uma quantidade mínima de água, e o pH é ajustado para 6 com HCl a 2 M aquoso, fazendo com que um precipitado forme-se. A reação é resfriada para 0 °C e deixada descansar durante 30 minutos. O precipitado é em seguida filtrado e lavado com tampão de fosfato resfriado (pH 6). Sob descanso, um sólido precipitou-se do tampão de fosfato que é filtrado e combinado com o precipitado inicial para produzir, sob secagem sob vácuo elevado, ácido 3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 243,2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,77 - 1,96 (m, 2 H), 2,21 - 2,36 (m, 2 H), 2,87 - 2,95 (m, 1 H), 3,05 (dt, J = 16,9, 5,8 Hz, 1 H), 6,57 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 7,26 - 7,36 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

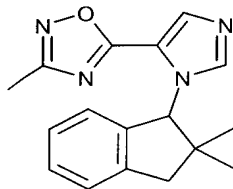
EXEMPLO 51**20 a) O-etil-oxima de 3-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona**

A uma solução de 3-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-2,2-dimetil-indan-1-ona (1,07 g, 2,9 mmol), que pode ser preparada como descrito no Exemplo 21, em etanol (30 mL) é adicionada piridina (4,7 mL,

58 mmol) seguido pelo sal de HCl de O-etil-hidroxilamina (850 mg, 8,7 mmol). A reação é em seguida aquecida ao refluxo durante 1 hora, em cujo tempo ela é resfriada para a temperatura ambiente e concentrada até próximo a secura. O resíduo resultante é diluído com acetato de etila e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é empregado diretamente na próxima etapa, em que ele é dissolvido em THF (30 mL) e em seguida tratado com uma solução a 1 N de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (5,0 mL, 5,0 mmol). A reação é permitida agitar durante 1 hora, em cujo tempo ela é diluída com NH₄Cl aquoso saturado e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída mais duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:20) para fornecer O-etil-oxima de 3-(5-hidroxi-metil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona como uma mistura de isômeros geométricos; HRMS: (ESI) *m/z* 300.1710 [(M+H)⁺: calculada para C₁₇H₂₁N₃O₂: 300.1712]; mistura isomérica de ~1:1,25. Maior: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 (s, 3 H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 4,20 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,68 - 4,82 (m, 2 H), 5,59 (s, 1 H), 6,87 - 7,00 (m, 2 H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 2 H), 7,71 - 7,79 (m, 1 H), Minor: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92 (s, 3 H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,69 - 4,82 (m, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 6,88 - 7,01 (m, 2 H), 7,28 - 7,30 (m, 1 H), 7,34 - 7,50 (m, 2 H), 8,37 - 8,45 (m, 1 H).

EXEMPLO 52

a) 5-[3-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-3-metil-[1,2,4]oxadiazol



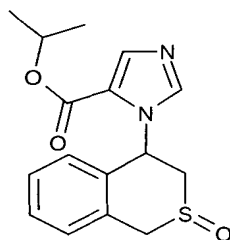
A uma solução de N-hidróxi-acetamidina (137 mg, 1,85 mmol) em THF (5 mL) são adicionadas peneiras moleculares de 4 angstrom (500 mg) seguido por uma dispersão a 60% de óleo de NaH (80 mg, 2,0 mmol). A

- mistura heterogênea é aquecida a 60 °C durante 1 hora em cujo tempo uma solução de éster metílico de ácido 3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 10, (200 mg, 0,74 mmol) em THF (5 mL) é adicionada. A reação é aquecida ao refluxo durante 1,5 hora, em cujo tempo a reação é resfriada para 0 °C e saciada com água. A reação é diluída com diclorometano e filtrada. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas são combinadas, secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:9) para fornecer 5-[3-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-3-metil-[1,2,4]oxadiazol; HRMS: (ESI) m/z 259.1566 [(M+H)⁺: calculada para C₁₇H₁₉N₄O: 295.1559]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,75 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,71 - 3,10 (m, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,23 - 7,43 (m, 4 H), 7,98 (s, 1 H).
- b) (R)- e (S)- 5-[3-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-3-metil-[1,2,4]oxadiazol

A resolução dos enantiômeros do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak AS-H com heptano:etanol de 7:3 para fornecer dois isômeros com t_r = 4,8 min e t_r = 6,5 min.

20 EXEMPLO 53

a) Éster isopropílico de ácido 3-(2-oxo-2λ⁴-isotiocroman-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico

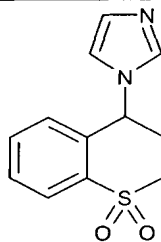


- A uma solução de éster isopropílico de ácido 3-isotiocroman-4-il-3H-imidazol-4-carboxílico, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 1, (100 mg, 0,33 mmol) em ácido acético (3 mL), é adicionada uma solução a 50% em peso de peróxido de hidrogênio aquoso (62 % L, 0,92 mmol). A reação é em seguida aquecida para 50 °C durante 1 hora. A mistura rea-

cional é resfriada para a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila e NaHCO_3 aquoso saturado. As camadas são separadas, e a camada orgânica é secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 4:1) para fornecer uma mistura diastereomérica de éster isopropílico de ácido 3-(2-oxo-2lambda*4*-isotiocroman-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) m/z 319 ($M+H$)⁺; Maior: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,28 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 3,45 - 3,54 (m, 1 H), 3,65 - 3,77 (m, 1 H), 4,06 (d, $J = 15,2$ Hz, 1 H), 4,38 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 4,99 - 5,10 (m, 1 H), 6,58 - 6,66 (m, 1 H), 6,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,40 (m, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), Menor: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,30 - 1,37 (m, 6 H), 3,36 - 3,44 (m, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 4,01 - 4,06 (m, 1 H), 4,31 (d, $J = 14,9$ Hz, 1 H), 5,12 - 5,21 (m, 1 H), 6,56 - 6,66 (m, 1 H), 6,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,40 (m, 3 H), 7,66 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H). O sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de éster isopropílico de ácido 3-(2-oxo-2lambda*4*-isotiocroman-4-il)-3H-imidazol-4-carboxílico.

20 EXEMPLO 54

a) 1-(1,1-Dioxo-tiocroman-4-il)-1H-imidazol

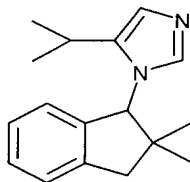


A uma solução de 1-tiocroman-4-il-1H-imidazol, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 16, (130 mg, 0,60 mmol) em metanol (3 mL) a 0 °C é adicionada gota a gota uma solução de Oxone® (excesso) em água (3 mL). A mistura reacional é agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação é em seguida concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano de 0:1

a 1:19), para fornecer 1-(1,1-dioxo-tiocroman-4-il)-1H-imidazol; MS: (ESI) m/z 249,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,83 - 3,13 (m, 2 H), 3,42 - 3,65 (m, 1 H), 3,64 - 3,82 (m, 1 H), 6,18 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,49 - 7,78 (m, 4 H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 9,06 (s, 1 H).

5 EXEMPLO 55

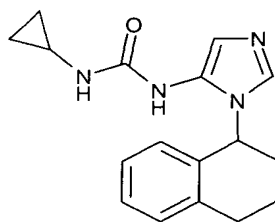
a) 1-(2,2-Dimetil-indan-1-il)-5-isopropil-1H-imidazol



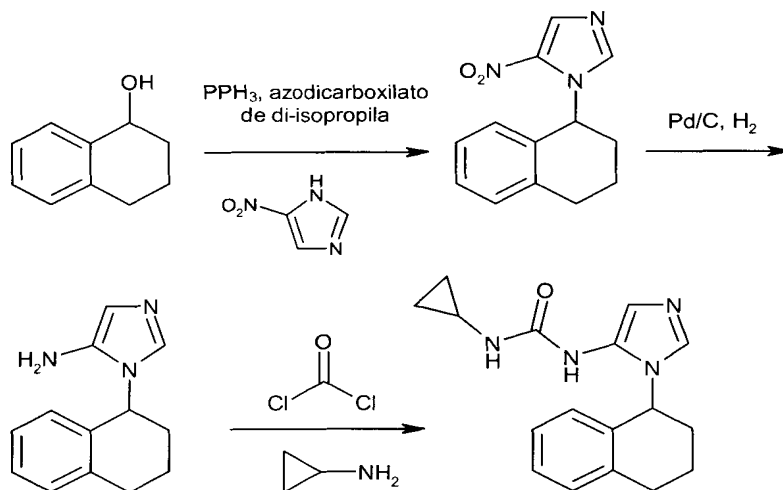
A uma solução de 2-[3-(2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-il]-propan-2-ol, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 22, (180 mg, 0,665 mmol) em piridina (3 mL) são adicionados 4-dimetilaminopiridina (50 mg, 0,4 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,52 mL, 0,665 mmol). A reação é permitida agitar durante 90 minutos, em cujo tempo ela é diluída com acetato de etila e NaHCO_3 aquoso saturado. As camadas são separadas e a camada orgânica é secada com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada. O resíduo resultante é dissolvido em etanol (3 mL) e carregado com paládio sobre carbono a 5% (283 mg, 0,135 mmol). A reação é colocada sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão de balão) durante 1,5 hora, em cujo tempo ela é filtrada e o eluente concentrado. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:9) para fornecer 1-(2,2-dimetil-indan-1-il)-5-isopropil-1H-imidazol. HRMS: (ESI) m/z 255.1870 [(M+H) $^+$: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2$: 255.1861]; o sal de HCl do composto título pode ser preparado por dissolução em éter dietílico seguido por tratamento com um excesso de HCl a 1 N em éter dietílico. A solução heterogênea resultante é concentrada para fornecer o sal de HCl de 1-(2,2-dimetil-indan-1-il)-5-isopropil-1H-imidazol; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,84 (s, 3 H), 1,33 (s, 3 H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,84 - 3,18 (m, 2 H), 3,23 - 3,32 (m, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 7,24 - 7,48 (m, 4 H), 7,51 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 1,3 Hz, 1 H).

EXEMPLO 56

a) 1-Ciclopropil-3-[3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-il]-uréia



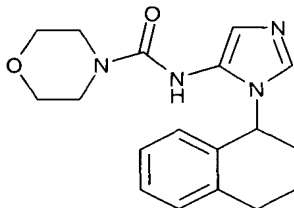
O composto título pode ser preparado em 3 etapas a partir de 1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol (CAS # 529-33-9) como representado no esquema abaixo:



- 5 Na primeira etapa uma reação de Mitsunobu modificada empregando 5-nitro-1H-imidazol (CAS # 3034-38-6) pode ser pré-formada como descrito no Exemplo 1. O 5-nitro-1(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-1H-imidazol resultante, pode então ser reduzido por meio do emprego de paládio sobre carbono sob uma atmosfera de hidrogênio. A amina resultante pode passar
- 10 por tratamento com fosgênio seguido pela adição de ciclopropilamina para fornecer 1-ciclopropil-3-[3-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-il]-uréia; MS: (ESI) m/z 297,1 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,46 - 0,57 (m, 2 H), 0,68 - 0,77 (m, 2 H), 1,78 - 2,29 (m, 4 H), 2,49 - 2,60 (m, 1 H), 2,79 - 3,01 (m, 2 H), 5,17 - 5,31 (m, 1 H), 5,34 - 5,43 (m, 1 H), 6,33 - 6,43 (m,
- 15 1 H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H).

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 56:

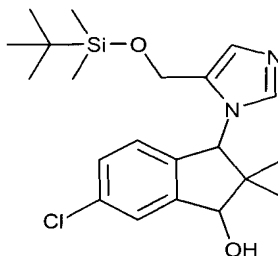
[3-(1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-1-il)-3H-imidazol-4-il]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) da base livre: δ ppm 1,72 - 2,15 (m, 5 H), 2,19 - 2,32 (m, 1 H), 2,77 - 2,99 (m, 2 H), 3,25 - 3,42 (m, 4 H), 3,63 - 3,72 (m, 4 H), 5,31 - 5,42 (m, 1 H), 6,28 (br. s., 1 H), 6,93 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 7,10 - 7,26 (m, 4 H); MS: (ESI) *m/z* 327,1 (M+H)⁺.

EXEMPLO 57

a) 3-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-6-cloro-2,2-dimetil-indan-1-ol

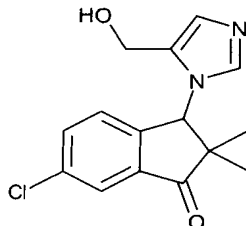


A uma solução de éster metílico de ácido 3-(5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico [MS: (ESI) *m/z* 319,1 (M+H)⁺], que pode ser preparada iniciando de 5-cloro-indan-ona (CAS# 42348-86-7) de uma maneira análoga ao Exemplo 13, (740 mg, 2,3 mmol) em THF (25 mL) a 0 °C é adicionado hidreto de alumínio de lítio (140 mg, 3,68 mmol) em três porções. A reação é permitida agitar durante 30 minutos, em cujo tempo ela é saciada a 0 °C pela adição consecutiva de THF/H₂O de 9:1 (2,0 mL), NaOH aquoso a 2 M (2,3 mL), e H₂O (1,5 mL). A reação é aquecida para a temperatura ambiente e diluída com THF (15 mL). Após adição de MgSO₄ (2,2 g), a mistura heterogênea é agitada durante 15 min e em seguida filtrada através de uma almofada de Celite®. A almofada de Celite® é lavada com acetato de etila e o filtrado combinado é concentrado. O resíduo resultante é dissolvido em DMF (25 mL) e resfriado para 0 °C. À solução resultante é adicionado imidazol (290 mg, 4,26 mmol) seguido por TBSCl (425 mg,

2,8 mmol). A reação é colocada em temperatura ambiente e permitida agitar durante 2,5 horas. A reação é saciada com etanol, concentrada até próximo a secura e diluída com NaHCO₃ aquoso saturado e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com acetato de etila.

- 5 As camadas orgânicas são combinadas, secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 1:4 a 1:0) para fornecer 3-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-6-cloro-2,2-dimetil-indan-1-ol como uma mistura diastereomérica; MS: (ESI) *m/z* 407,2 (M+H)⁺.

- 10 b) (R) e (S)- 6-Cloro-3-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona



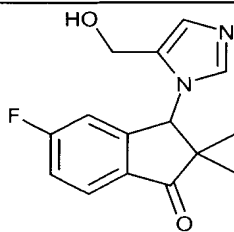
- A uma solução de 3-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-6-cloro-2,2-dimetil-indan-1-ol (400 mg, 0,98 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL) é adicionado óxido de manganês(IV) (2,0 g, 20 mmol). A solução heterogênea resultante é aquecida a 80 °C durante 60 minutos, resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e concentrada. O resíduo resultante é em seguida dissolvido em metanol, resfriado para 0 °C e tratado com ácido hidrocórico a 4 N em 1,4-dioxano (1 mL, 4,0 mmol). A reação é colocada em temperatura ambiente e permitida agitar durante 3 horas, em cujo tempo a reação é resfriada para 0 °C e diluída com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura reacional é em seguida concentrada em vácuo para aproximadamente um quarto do volume original e diluída com acetato de etila. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (etanol-acetato de etila, 0:1 a 1:10) para fornecer 6-cloro-3-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona; HRMS: (ESI) *m/z* 291.0891 [(M+H)⁺: calculada para C₁₅H₁₆N₂O₂Cl: 291.0900]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,89 (br. s., 1 H), 4,70 - 4,92

(m, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,69 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H).

A resolução dos enantiômeros do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano:etanol de 85:15 para fornecer dois isômeros com $t_r = 8,4$ min e $t_r = 13,0$ min.

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira similar como o Exemplo 57:

(R)- e (S)-5-Fluoro-3-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona

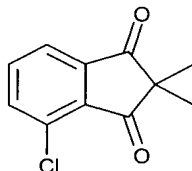


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,86 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 4,81 (m, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 7,07 (s, 1H), 7,10 (s, 1 H), 7,18 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 7,28-7,36 (m, 1 H), 7,93 (dd, $J = 8,5, 5,2$ Hz, 1 H); HRMS: (ESI) m/z 275.1184 $[(M+H)^+]$: calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$: 275.1196].

A resolução dos enantiômeros de composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak OD-H com heptano:etanol de 90:10 para fornecer os dois isômeros $t_r = 8,4$ min e $t_r = 10,5$ min.

Exemplo 58

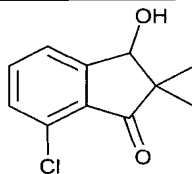
a) 4-Cloro-2,2-dimetil-indan-1,3-diona



Fluoreto de potássio sobre Celite® [peso de carga: 50% adquirido de Sigma-Aldrich Co.] (17,4 g, ~150 mmol) é aquecido a 135 °C durante 2 horas sob vácuo (< 20 torr). O sólido é em seguida permitido resfriar para a temperatura ambiente e colocado sob uma atmosfera de nitrogênio, em cujo tempo uma solução de 4-cloro-indan-1,3-diona (CAS# 20926-88-9, 5,6 g, 31,0 mmol), que pode ser preparada como descrito por Smith, H.; e outro, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1973, 16, 1334-1339, em acetonitrilo (45 mL)

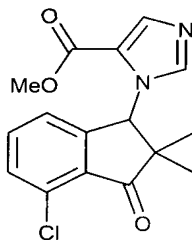
é adicionada. Iodometano (5,4 mL, 90 mmol) é em seguida adicionado à mistura. A reação é aquecida em um vaso selado a 70 °C durante a noite. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de Celite®. O eluente é concentrado e a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de Celite®. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 0:1 a 1:9) para fornecer 4-cloro-2,2-dimetil-indan-1,3-diona; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,32 (s, 6 H), 7,74 - 7,82 (m, 2 H), 7,91 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1 H).

10 b) 7-Cloro-3-hidróxi-2,2-dimetil-indan-1-ona



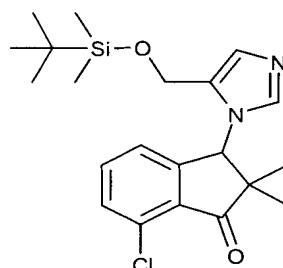
A uma solução de cloro-2,2-dimetil-indan-1,3-diona (1,82 g, 8,7 mmol) em etanol (100 mL) a -40 °C é adicionado NaBH_4 (100 mg, 2,6 mmol). A reação é aquecida para -20 °C e agitada durante 1 hora. A reação é diluída com NH_4Cl aquoso saturado e concentrada em vácuo para remover os orgânicos voláteis. A mistura é em seguida diluída com acetato de etila e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída mais vezes com acetato de etila e as camadas orgânicas são combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para fornecer 7-cloro-3-hidróxi-2,2-dimetil-indan-1-ona sem a necessidade de outra purificação; MS: (ESI) m/z 211,15 (M+H) $^+$

20 c) Éster metílico de ácido 3-(4-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico



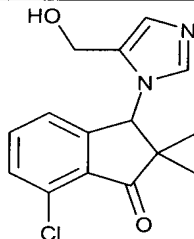
A uma solução de 7-cloro-3-hidróxi-2,2-dimetil-indan-1-ona (1,10 g, 5,24 mmol) em THF (50 mL) é adicionado 4-imidazolcarboxilato de metila

- (CAS# 17325-26-7, 1,0 g, 7,85 mmol), seguido por trifenilfosfina (2,1 g, 7,85 mmol). A reação é resfriada para 0 °C e azodicarboxilato de di-*t*-butila (1,8 g, 7,85 mmol) é adicionado. A reação é permitida aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura reacional é em seguida resfriada para 0 °C, saciada com HCl a 4 N em dioxano (5 mL, 20 mmol) e agitada durante 30 minutos. A reação é concentrada até próximo a secura e diluída com acetato de etila. A camada orgânica é extraída três vezes com HCl aquoso a 1 N. Os extratos aquosos são combinados, neutralizados com Na₂CO₃, e extraídos três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas são combinadas, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 0:1 a 1:1) para fornecer éster metílico de ácido 3-(4-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) *m/z* 319,0 (M+H)⁺
- 15 d) 3-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-7-cloro-2,2-dimetil-indan-1-ona



- Uma solução de éster metílico de ácido 3-(4-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (1,67 g, 5,24 mmol) em THF (25 mL) é adicionada a uma solução de hidreto de alumínio de lítio (300 mg, 7,86 mmol) em THF (200 mL) a 0 °C por meio de cânula. A reação é permitida agitar durante 60 minutos, em cujo tempo ela é saciada a 0 °C pela adição consecutiva de THF/H₂O a 9:1 (4,0 mL), NaOH aquoso a 2 M (4,6 mL), e H₂O (3,0 mL). A reação é aquecida para a temperatura ambiente e diluída com THF (30 mL). MgSO₄ (4,4 g) é em seguida adicionado. A mistura heterogênea resultante é agitada durante 15 min e em seguida filtrada através de uma almofada de Celite®. A almofada de Celite® é lavada com acetato de etila e o filtrado combinado é concentrado. O resíduo resultante é dissolvido

- em DMF (100 mL) e resfriado para 0 °C. À solução resultante é adicionado imidazol (390 mg, 5,76 mmol) seguido por TBSCI (789 mg, 5,24 mmol). A reação é colocada em temperatura ambiente e permitida agitar durante 2,5 horas. A reação é saciada com etanol, concentrada até próximo a secura, e
- 5 diluída com NaHCO₃ aquoso saturado e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas são combinadas, secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é dissolvido em 1,4-dioxano (80 mL), carregado com
- 10 óxido de manganês(IV) (9,1 g, 91 mmol), e aquecido para 110 °C durante duas horas. A reação é em seguida resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:2) para fornecer 3-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-7-cloro-2,2-dimetil-indan-1-ona; MS: (ESI) *m/z* 405,1 (M+H)⁺.
- 15 e) (R)- e (S)-7-Cloro-3-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona



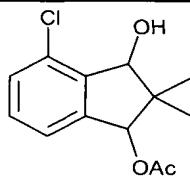
- A uma solução de 3-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-7-cloro-2,2-dimetil-indan-1-ona (650 mg, 1,6 mmol) em metanol (20 mL) é adicionado uma solução a 1 N de HCl em éter dietílico (15 mL, 15 mmol). A reação é permitida agitar durante 30 minutos, em cujo tempo a reação é
- 20 resfriada para 0 °C e diluída com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura reacional é em seguida concentrada em vácuo para aproximadamente um quarto do volume original e diluída com acetato de etila. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são secados sobre Na₂SO₄, filtrados e con-
- 25 centrados. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:19) para fornecer 7-cloro-3-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona; ¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ ppm 0,86 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 4,77 (dd, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,45 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,74 (t, $J = 7,71$ Hz, 1 H); HRMS: (ESI) m/z 291.0898 [(M+H)⁺: calculada para C₁₅H₁₆N₂O₂Cl: 291.0900].

- 5 A resolução dos enantiômeros do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak OD-H com heptano:etanol de 80:20 para fornecer os dois isômeros com $t_r = 9,7$ min e $t_r = 11,5$ min.

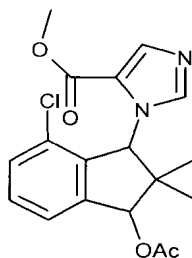
Exemplo 59

a) Éster 4-cloro-3-hidróxi-2,2-dimetil-indan-1-ílico de ácido acético



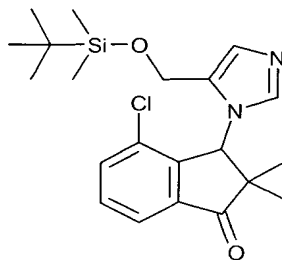
- 10 A uma solução de 7-cloro-3-hidróxi-2,2-dimetil-indan-1-ona, que pode ser preparada como descrito no Exemplo 58, (287 mg, 1,36 mmol) em diclorometano (15 mL) são adicionados piridina (1,1 mL, 13,6 mmol), e anidrido acético (0,26 mL, 2,72 mmol). A reação é permitida agitar durante 1 hora e é em seguida diluída com água e extraída duas vezes com diclorometano.
- 15 Os extratos orgânicos combinados são lavados sucessivamente com HCl aquoso a 4 N e NaHCO₃ aquoso saturado, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo resultante é em seguida diluído com etanol (10,0 mL) e resfriado para -10 °C. A solução é em seguida carregada com uma solução de NaBH₄ (100 mg, 2,63 mmol) em etanol (6 mL). A reação é permitida aquecer para a temperatura ambiente durante 1 hora, em cujo tempo NaBH₄ adicional (50 mg, 1,31 mmol) é adicionado. A reação é permitida agitar durante mais 1,5 hora e em seguida diluída com NH₄Cl aquoso saturado. A mistura reacional é concentrada para remover os voláteis orgânicos e em seguida extraída três vezes com acetato de etila. Os extratos
- 20 orgânicos são combinados, secados sobre Na₂SO₄, filtrados, e concentrados. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 0:1 a 1:2) para fornecer éster 4-cloro-3-hidróxi-2,2-dimetil-indan-1-ílico de ácido acético; MS: (ESI) m/z 237,17 (M-OH)⁺

b) Éster metílico de ácido 3-(3-acetóxi-7-cloro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-

imidazol-4-carboxílico

A uma solução de éster 4-cloro-3-hidróxi-2,2-dimetil-indan-1-ílico de ácido acético (1,55 g, 6,1 mmol) em THF (30 mL) são adicionados 4-imidazolcarboxilato de metila (CAS# 17325-26-7, 1,53 g, 12,2 mmol), e trifenilfosfina (3,2 g, 12,2 mmol). A reação é resfriada para 0 °C e azodicarboxilato de di-t-butila (2,81 g, 12,2 mmol) é adicionado. A reação é colocada em temperatura ambiente e permitida agitar durante aproximadamente 12 horas e em seguida é aquecida para 40 °C durante 1,5 hora. A mistura reacional é resfriada para 0 °C, saciada com HCl a 4 N em dioxano (20 mL, 80 mmol), e agitada durante 30 minutos. A reação é concentrada até próximo a secura e diluída com acetato de etila. A camada orgânica é extraída três vezes com HCl aquoso a 1 N. Os extratos aquosos são combinados, neutralizados com Na₂CO₃, e extraídos três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-diclorometano, 0:1 a 1:3) para fornecer éster metílico de ácido 3-(3-acetóxi-7-cloro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico; MS: (ESI) *m/z* 332,04 (M+H)⁺.

c) 3-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-4-cloro-2,2-dimetil-indan-1-ona

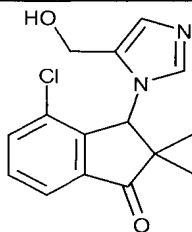


A uma solução de éster metílico de ácido 3-(3-acetóxi-7-cloro-2,2-dimetil-indan-1-il)-3H-imidazol-4-carboxílico (1,4 g, 3,86 mol) em THF (30

mL) a 0 °C é adicionado hidreto de alumínio de lítio (290 mg, 7,71 mmol) em três porções. A reação é permitida agitar durante 30 minutos, em cujo tempo ela é saciada a 0 °C pela adição consecutiva de THF/H₂O de 9:1 (4,0 mL), NaOH aquoso a 2 M (4,5 mL), e H₂O (3,0 mL). A reação é aquecida para a temperatura ambiente e diluída com THF (30 mL). MgSO₄ (4,5 g) é em seguida adicionado e a mistura heterogênea resultante é agitada durante 15 min e em seguida filtrada através de uma almofada de Celite®. A almofada de Celite® é lavada com acetato de etila e o filtrado combinado é concentrado. O resíduo resultante é dissolvido em DMF (30 mL) e resfriado para 0 °C.

À solução resultante é adicionado imidazol (350 mg, 5,1 mmol) seguido por TBSCl (640 mg, 4,24 mmol). A reação é colocada em temperatura ambiente e permitida agitar durante aproximadamente 15 horas. A reação é em seguida saciada com etanol, concentrada até próximo a secura, e diluída com NaHCO₃ aquoso saturado e acetato de etila. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas são combinadas, secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo resultante é dissolvido em 1,4-dioxano (30 mL) e óxido de manganês(IV) (7,5 g, 75 mmol) é adicionado. A solução heterogênea resultante é aquecida a 110 °C durante 90 minutos, resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (acetato de etila-heptano, 0:1 a 1:4) para fornecer 3-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-4-cloro-2,2-dimetil-indan-1-ona; MS: (E-SI) *m/z* 405,11 (M+H)⁺.

d) (R)- e (S)- 4-Cloro-3-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona



A uma solução de 3-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-4-cloro-2,2-dimetil-indan-1-ona (2,4 g, 5,9 mmol) em metanol (40 mL) é adicionada uma solução a 4 N de HCl em 1,4-dioxano (9 mL, 36 mmol). A reação é permitida agitar durante 30 minutos, em cujo tempo a reação é res-

friada para 0 °C e diluída com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura reacional é em seguida concentrada em vácuo para aproximadamente um quarto do volume original e diluída com acetato de etila. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos

5 orgânicos combinados são secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo resultante é purificado por cromatografia *flash* de sílica gel (metanol-diclorometano, 0:1 a 1:19) para fornecer 4-cloro-3-(5-hidroximetilimidazol-1-il)-2,2-dimetil-indan-1-ona; HRMS: (ESI) m/z 291.0909 [(M+H)⁺: calculada para C₁₅H₁₆N₂O₂Cl: 291.0909]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm

10 0,91 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 4,80 (d, J = 4,29 Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,69 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,79 - 7,87 (m, 2 H).

A resolução dos enantiômeros do composto título é obtida por HPLC quiral usando uma coluna ChiralPak IA com heptano:etanol de 90:10 para fornecer os dois isômeros com t_r = 12,0 min e t_r = 18,2 min.

15 Os compostos listados nas Tabelas 2 - 8 foram descritos e caracterizados nas referências correspondentes, porém as propriedades biológicas como inibidores de aldosterona sintase são novas.

Tabela 2

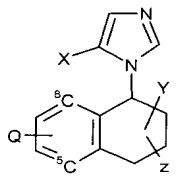
					
#	X	Y	Z	Q	Exemplificado
1	COOCH ₃	2-CH ₂ CH ₃	H	H	US5246915
2	COOCH ₃	2-(CH ₂) ₄ - 2		H	US5246915
3	COOCH ₃	2-CH ₂ CH ₃	2-CH ₂ CH ₃	H	US5246915
4	COO-CH ₂ CH ₃	2-CH ₃	2-CH ₃	H	US5246915
5	CHF ₂	2-CH ₃	2-CH ₃	H	US4994103
6	COOCH ₃	2-CH ₃	2-CH ₃	7-OCH ₃	EP0287512
7	COOCH ₃	H	H	5-NO ₂	US5246915

Tabela 3

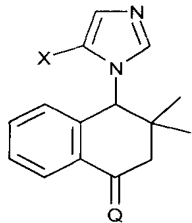
			
#	X	Q	Exemplificado
1	COOCH ₃	O	US4898607 EP0305330
2	COOCH ₃	N-OCH ₃	EP0305330
3	COOCH ₃	N-O-Benzila	EP0305330

Tabela 4

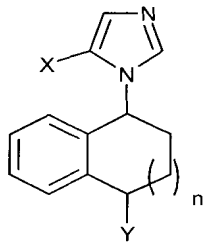
				
#	X	Y	n	Exemplificado
1	COOCH ₃	OH	1	US4898607 EP0305330
2	COOCH ₃	H	2	US5246915

Tabela 5

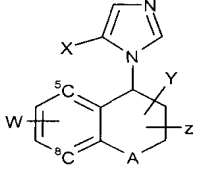
						
#	A	X	Y	Z	W	Exemplificado
1	O	COOCH ₃	2-CH ₃	2-CH ₃	H	EP0234656
2	O	COOCH ₃	2-CH ₃	H	H	EP0234656
3	O	COOCH ₃	3-(CH ₂) ₄ - 3		6-OCH ₃	EP0234656
4	O	COOCH ₃	3-(CH ₂) ₄ - 3		7-CH ₃	EP0234656

Tabela 6

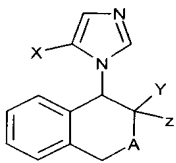
TABELA 5					
					
#	A	X	Y	Z	Exemplificado
1	S	COOCH3	CH3	CH3	US4904300

Tabela 7

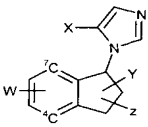
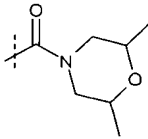
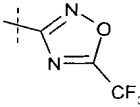
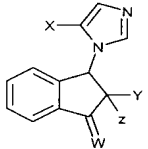
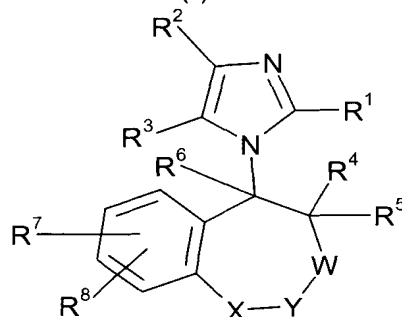
					
#	X	Y	Z	W	Exemplificado
1	COOCH ₂ CH ₃	2-CH ₃	2-CH ₃	H	US5246915
2	COO-Ph	2-CH ₃	2-CH ₃	H	EP0277384
3	COOCH ₃	2-CH ₂ CH ₃	2-CH ₂ CH ₃	H	US5246915
4	COOCH ₃	2-Benzila	2-Benzila	H	US5246915
5	COOCH ₃	2-CH ₃	H	H	US5246915
6	COOCH ₃	2-CH ₃	H	7-F	US5246915
7	COOCH ₃	2-CH ₃	2-CH ₃	4-F	US5246915
8	COOCH ₃	2-CH ₃	2-CH ₃	5-F	US5246915
9	COOCH ₃	2-CH ₃	2-CH ₃	6-OC H ₃	US5246915
10	CO-NH-CH ₃	2-(CH ₂) ₄ - 2		H	EP0277384
11	CO-NH-CH ₂ CH ₂ OH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	EP0277384
12		2-CH ₃	2-CH ₃	H	EP0277384
13	CN	2-CH ₃	2-CH ₃	H	US4921955
14		2-CH ₃	2-CH ₃	H	EP0277384
15	CHF ₂	2-CH ₃	2-CH ₃	H	EP0289066

Tabela 8

					
#	X	Y	Z	W	Exemplificado
1	CO-NH-CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	US4898607
2	COOCH ₃	CH ₃	CH ₃	N-OCH ₃	US4898607

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):

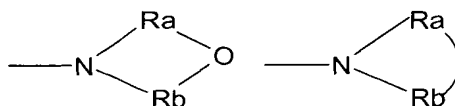


em que

R^1 , R^2 e R^6 são hidrogênio;

5 R^3 é hidrogênio, (C_1-C_7) alquenila, ciano, $R^{14}-O-C(O)-$, $(Ra)(Rb)N-C(O)-$, ou $(Ra)(Rb)N-C(O)-NH-$, (C_6-C_{10}) arilóxi- (C_1-C_4) alquila, ou (C_1-C_7) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, halogênio, (C_1-C_7) alquila, (C_1-C_7) alcóxi, (C_6-C_{10}) arilóxi, heterociclo de 5 - 7 membros, ou heteroarila de 5 - 7 membros;

10 em que R^{14} é hidrogênio, (C_1-C_7) alquenila, (C_6-C_{10}) arila, heteroarila de 5 - 9 membros, heterociclila de 3 - 9 membros, ou (C_1-C_7) alquila que é opcionalmente substituída por um a três substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, (C_1-C_7) alcóxi; Ra e Rb são independentemente hidrogênio, (C_3-C_7) cicloalquila, (C_6-C_{10}) aril- (C_1-C_4) alquila, (C_1-C_7) alquila, (C_6-C_{10}) arila, cada referida de (C_1-C_7) alquila, (C_6-C_{10}) arila é opcionalmente substituída por um a dois substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, ou (C_1-C_7) alquila; ou Ra e Rb empregados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel de 5 - 9 membros representado pelas seguintes estruturas:



20 R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, (C_1-C_7) alquila, (C_6-C_{10}) arila, (C_6-C_{10}) aril- (C_1-C_7) alquila; ou

R^4 e R^5 empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles ligam-se, formam um anel de 3 - 9 membros;

R^7 e R^8 são independentemente hidrogênio, (C_1-C_7) alcóxi, $(C_1-$

C₇) alquila, nitro, ciano, halogênio, heteroarila de 5 - 7 membros, heterociclila de 5 - 7 membros, (C₃-C₇) cicloalquila, heterociclil-C(O)- de 5 - 7 membros, (C₅-C₁₀) arila opcionalmente substituída por um a três substituintes selecionados de halogênio, ou (Ra')(Rb')N-, em que Ra' é hidrogênio, ou (C₁-C₇) alquila, Rb' é (C₁-C₇) alcanoíla, ou (C₁-C₇) alquil-SO₂-; ou Ra' e Rb' empregados juntos com o nitrogênio ligado formam um anel de 5 - 7 membros;

X, é uma ligação, -(R²⁰)(R²¹)C-, -C(O)-, -C(N-OR²³)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-, e Y e W são independentemente uma ligação, -(R²⁰)(R²¹)C-, -C(O)-, -C(N-OR²³)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-, N((C₁-C₄) alquila, N((C₁-C₄) alcóxi, N((C₆-C₁₀) arilóxi, em que R²⁰ e R²¹ são independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, (C₆-C₁₀) arila que é opcionalmente substituída por um a dois grupos (C₁-C₄) alcóxi; ou R²⁰ e R²¹ são (C₁-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a dois átomos de halogênio; ou R²⁰ e R²¹ são (Rc)(Rd)N-, em que Rc e Rd são independentemente hidrogênio, (C₁-C₇) alquila, (C₃-C₇) cicloalquila, (C₆-C₁₀) aril-(C₁-C₄) alquila; R²³ é (C₁-C₇) alquila, ou (C₆-C₁₀) arila; ou R²⁰ e R²¹ empregados juntos com o átomo de carbono ligado formam um cicloalquilideno de 3 - 7 membros; com a condição de que (1) quando R⁴ e R⁵ forem hidrogênio e X, Y, e W todos forem independentemente -CH₂-, ou uma ligação, então R³ não seja hidrogênio; (2). X, W, e Y não possam simultaneamente ser uma ligação; (3). Quando X for -O-, então Y não seja -C(O)- e/ou W não seja -C(O)-; (4) quando Y for -O-, então X não seja -C(O)- e/ou W não seja -C(O)-; (5) quando W for -O-, ou, então X não seja -C(O)- e/ou Y não seja -C(O)-; (6) quando Y for NR²², então X não seja uma ligação ou -C(O)- e/ou W não seja -C(O)-; (7) quando W for NR²², então X não seja uma ligação ou -C(O)- e/ou Y não seja -C(O)-, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são hidrogênio; R³ é (C₁-C₄) alquil-O-C(O)-; R⁸ é (C₁-C₇) alcanoil-NH-; X e Y são -CH₂-, W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é (C_1-C_4) alqui-O-C(O)-; R^4 e R^5 são (C_1-C_4) alquila, X é -CHF-, Y é -CH₂-, W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é (C_1-C_4) alquil-O-C(O)-; R^4 e R^5 são (C_1-C_4) alquila, X é -CH₂-, Y e W são uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é $Ra'-NH-C(O)-$, em que Ra' é (C_6-C_{10}) aril- (C_1-C_4) alquila, ou (C_6-C_{10}) arila substituída por um ou dois átomos de halogênio; ou R^3 é (C_1-C_4) alquila substituída por um ou dois substituintes selecionados de hidróxi, (C_1-C_4) alcóxi; R^4 e R^5 são (C_1-C_4) alquila, X é -CHF-, Y é -CH₂-, W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é (C_1-C_4) alquila substituída por um ou dois substituintes selecionados de hidróxi, ou halogênio; R^4 e R^5 são (C_1-C_4) alquila, X é -CF₂-, Y e W são uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é (C_1-C_4) alquil-O-C(O)-, X, Y e W são -CH₂-; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é hidrogênio, (C_1-C_4) alquenila, ou (C_1-C_4) alquila opcionalmente substituída por um ou dois grupos hidróxi ou átomos de halogênio; R^4 e R^5 são (C_1-C_4) alquila; X é -C(O)-, -S-, -SO₂-, -O-, -C(=N- (C_1-C_4) alcóxi)-, ou $-(R^{20})(R^{21})C-$, em que R^{20} e R^{21} são independentemente hidrogênio, hidróxi, (C_1-C_4) alquila, (C_1-C_4) alcóxi, ou (C_6-C_7) arila substitu-

ida por um a dois grupos (C1-C4) alcóxi; Y é -CH₂-, ou uma ligação; W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R¹, R²,
 5 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são hidrogênio; R³ é (C₁-C₄) alquil-O-C(O)-, ou Rx-NH-, em que Rx é (C₃-C₇) cicloalquil-NH-C(O)-, ou heterociclila de 5 - 7 membros; R⁸ é ciano, heteroarila de 5 - 7 membros, (C₃-C₇) cicloalquila, heterociclil-C(O)- de 5 - 7 membros, ou (C₆-C₇) arila substituída por um a dois átomos de halogênio; R⁸ é (Ra')(Rb')N-, em que Ra' é (C₁-C₄) alquila, hidrogênio, Rb'
 10 é (C₁-C₄) alquil-SO₂-; X e Y são -CH₂-, W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R¹, R²,
 R⁶, R⁷ e R⁸ são hidrogênio; R³ é CH₃-O-C(O)-; R⁴ e R⁵ são (C₁-C₄) alquila; X
 15 é -(R²⁰)CH-, onde R²⁰ é Rc-NH-, ou (C₆-C₇) arila opcionalmente substituída por um a dois grupos (C1-C4) alcóxi, em que Rc é (C₆-C₇) aril-(C₁-C₄) alquila; Y é -CH₂-, W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

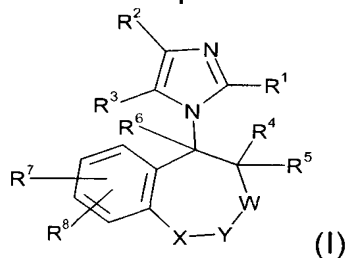
11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R¹, R²,
 20 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são hidrogênio; R³ é (C₆-C₇) arilóxi-(C₁-C₄) alquil-; X é -CH₂-, Y é -S-, W é uma ligação; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R¹, R²,
 R⁶ e R⁷ são hidrogênio; R³ é CH₃-O-C(O)-, heterociclil-O-C(O)- de 5 - 7
 25 membros, (C₁-C₄) alquenila, (C₁-C₄) alquila opcionalmente substituída por um a dois grupos hidróxi ou grupos (C₁-C₄) alcóxi; R⁴ e R⁵ são independentemente hidrogênio, (C₁-C₄) alquila, ou (C₆-C₇) arila; R⁸ é hidrogênio, ou ciano; X é -(R²⁰)(R²¹)C-, em que R²⁰ e R²¹ são independentemente hidrogênio, ou (C₁-C₄) alquila; Y e W são uma ligação; ou um sal farmaceuticamente
 30 aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que, R¹, R²,

R^6 , R^7 e R^8 são hidrogênio; R^3 é hidrogênio, ou (C₁-C₄) alquila opcionalmente substituída por um ou dois grupos hidróxi ou átomos de halogênio; R^4 e R^5 são (C₁-C₄) alquila; X é -C(O)-, -O-, ou -(R²⁰)(R²¹)C-, em que R²⁰ e R²¹ são independentemente hidrogênio, (C₁-C₄) alquila; Y e W são uma ligação; ou
 5 um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

14. Método de inibir a atividade de aldosterona sintase em um indivíduo, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula (I)



10 em que

R^1 é hidrogênio, halogênio, tiol, (C₃-C₇) cicloalquila, arila, heteroarila, ou (C₁-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₃-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

15

R^2 é hidrogênio, halogênio, (C₃-C₇) cicloalquila, arila, heteroarila, ou (C₁-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₃-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

20

R^3 é hidrogênio, metila, halogênio, ciano, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, (C₁-C₇) alquil-SO₂-, (C₁-C₇) alcóxi-SO₂-, sulfonamido, arila, heteroarila, H(R⁹ON =)C-, R¹⁰O(CH₂)_n-, R¹¹R¹²(R¹³O)C-, R¹⁴O-C(O)- ou R¹⁵-

25

$C(O)-$, $R^{16}-C(O)-N(R^{17})-$; ou

R^3 é (C_1-C_7) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de halogênio, mono- (C_1-C_7) alquilamino, di- (C_1-C_7) alquilamino; ou

5 R^2 e R^3 empregados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são ligados opcionalmente formam um anel de 5 - 9 membros;

R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, ou (C_1-C_7) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C_1-C_7) alquila, halogênio, (C_1-C_7) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, 10 (C_3-C_7) cicloalquila, (C_1-C_7) alquenila, (C_1-C_7) alquinila, amino, mono- (C_1-C_7) alquilamino, di- (C_1-C_7) alquilamino, arila, heteroarila, (C_1-C_7) alquil- $C(O)-O-$, (C_1-C_7) alquil- $C(O)-$, (C_1-C_7) alquil- $O-C(O)-$, acilamino, guanidino, ou heterociclila; ou

R^4 e R^5 empregados juntos com o átomo de carbono ao qual 15 eles são ligados para opcionalmente formar um anel de 3 - 9 membros;

R^6 é hidrogênio, arila, heteroarila, ou (C_1-C_7) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C_1-C_7) alquila, halogênio, (C_1-C_7) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C_1-C_7) cicloalquila, (C_1-C_7) alquenila, (C_1-C_7) alquinila, amino, mono- (C_1-C_7) alqui- 20 lamino, di- (C_1-C_7) alquilamino, arila, heteroarila, (C_1-C_7) alquil- $C(O)-O-$, (C_1-C_7) alquil- $C(O)-$, (C_1-C_7) alquil- $O-C(O)-$, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

R^7 e R^8 são independentemente (C_1-C_7) alquila ou (C_3-C_7) cicloalquila, cada um dos quais são opcionalmente substituídos por um a quatro 25 substituintes selecionados de hidróxi, (C_1-C_7) alquila, halogênio, (C_1-C_7) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C_3-C_7) cicloalquila, (C_1-C_7) alquenila, (C_1-C_7) alquinila, amino, mono- (C_1-C_7) alquilamino, di- (C_1-C_7) alquilamino, arila, heteroarila, (C_1-C_7) alquil- $C(O)-O-$, (C_1-C_7) alquil- $C(O)-$, (C_1-C_7) alquil- $O-C(O)-$, acilamino, guanidino, ou heterociclila; ou

30 R^7 e R^8 são independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, mono- (C_1-C_7) alquilamino, di- (C_1-C_7) alquilamino, arila, heteroarila, $R^{18}-O-$, $R^{18}-S-$, $R^{19}-C(O)-$, ou $R^{19}-SO_2-$;

n é 1, 2, 3, ou 4;

X é $-R^{20}R^{21}C-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(N-OR^{23})-$, $-C(NR^{23})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, ou uma ligação;

W é $-R^{20}R^{21}C-$, $-C(O)-$, $-O-$, NR^{22} , $-C(N-OR^{23})-$, $-C(NR^{23})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, ou uma ligação;

Y é $-R^{20}R^{21}C-$, $-C(O)-$, $-O-$, NR^{22} , $-C(N-OR^{23})-$, $-C(NR^{23})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, ou uma ligação; ou

$X-Y$ é $-(R^{22})C=C(R^{22})-$

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , e R^{16} são independentemente hidrogênio, (C₃-C₇) cicloalquila, arila, heteroarila, ou (C₁-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₁-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

R^{14} é hidrogênio, (C₁-C₇) alquila, (C₃-C₇) cicloalquila, arila, heteroarila, ou (C₃-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₁-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

R^{15} é hidrogênio, (C₁-C₇) alquila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arilamino, diarilamino, aril-mono-(C₁-C₇) alquilamino;

R^{17} e R^{18} são independentemente hidrogênio, (C₁-C₇) alquila, arila, ou (C₁-C₄) haloalquila;

R^{19} é amino, hidróxi, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, (C₁-C₇) alcóxi, ou heterociclila de 5 - 9 membros;

R^{20} e R^{21} são independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, $R^{24}R^{25}N-$, (C₃-C₇) cicloalquila, arila, heteroarila, ou (C₁-C₇) alquila; as referidas arila e (C₁-C₇) alquila são opcionalmente substituídas por um a quatro

substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₁-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

R²², R²⁴, e R²⁵ são independentemente hidrogênio, arila, heteroarila, R²⁶-SO₂-, R²⁷-C(O)-, ou (C₁-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, (C₁-C₇) alquila, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tiol, (C₁-C₇) cicloalquila, (C₁-C₇) alquenila, (C₁-C₇) alquinila, amino, mono-(C₁-C₇) alquilamino, di-(C₁-C₇) alquilamino, arila, heteroarila, (C₁-C₇) alquil-C(O)-O-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, acilamino, guanidino, ou heterociclila;

R²³, R²⁵, R²⁶ e R²⁷ são independentemente (C₁-C₇) alquila, arila, heteroarila ou (C₁-C₄) haloalquila;

Com a condição de que (1) quando R⁴ e R⁵ forem hidrogênio e X, Y, e W forem independentemente -CH₂-, ou uma ligação, então R³ não seja hidrogênio; (2). X, W, e Y não possam simultaneamente ser uma ligação; (3) quando X for -O- ou, então Y não seja -C(O)- e W não seja -C(O)-; (4) quando Y for -O-, então X não seja -C(O)- e W não seja -C(O)-; (5) quando W for -O-, então X não seja -C(O)- e Y não seja -C(O)-; (6) quando Y for NR²², então X não seja uma ligação ou -C(O)- e/ou W não seja -C(O)-; (7) quando W for NR²², então X não seja uma ligação ou -C(O)- e/ou Y não seja -C(O)-; ou

um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de isômeros óticos.

15. Método de tratar um distúrbio ou uma doença em um indivíduo mediada por aldosterona sintase, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de acordo com a reivindicação 14.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, o distúrbio ou doença em um indivíduo é caracterizado por uma atividade de aldosterona sintase anormal.

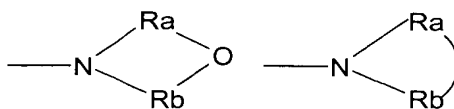
17. Método de acordo com a reivindicação 15, em que o distúrbio ou a doença é selecionada de hipocalcemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, infarto pós-miocárdico, doenças cardíacas coronarianas, formação aumentada de colágeno, fibrose cardíaca e remodelagem
5 seguindo hipertensão e disfunção endotelial.

18. Método de acordo com a reivindicação 14 ou 15, em que

R^1 , R^2 e R^6 são hidrogênio;

R^3 é hidrogênio, (C_1-C_7) alquenila, ciano, $R^{14}-O-C(O)-$,
10 $(Ra)(Rb)N-C(O)-$, ou $(Ra)(Rb)N-C(O)-NH-$, (C_6-C_{10}) arilóxi- (C_1-C_4) alquila, ou (C_1-C_7) alquila que é opcionalmente substituída por um a quatro substituintes selecionados de hidróxi, halogênio, (C_1-C_7) alquila, (C_1-C_7) alcóxi, ou (C_6-C_{10}) arilóxi;

em que R^{14} é hidrogênio, (C_1-C_7) alquenila, (C_6-C_{10}) arila, heteroarila de 5 - 9 membros, heterociclila de 3 - 9 membros, ou (C_1-C_7) alquila
15 que é opcionalmente substituída por um a três substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, (C_1-C_7) alcóxi; Ra e Rb são independentemente hidrogênio, (C_3-C_7) cicloalquila, (C_6-C_{10}) aril- (C_1-C_4) alquila, (C_1-C_7) alquila, (C_6-C_{10}) arila, a referida cada de (C_1-C_7) alquila, (C_6-C_{10}) arila é opcionalmente substituída por um a dois substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, ou (C_1-C_7) alquila; ou Ra e Rb empregados juntos com o nitrogênio ao qual eles são
20 ligados, formam um anel de 5 - 9 membros representado pelas seguintes estruturas:



R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, (C_1-C_7) alquila, (C_6-C_{10}) arila, (C_6-C_{10}) aril- (C_1-C_7) alquila; ou
25

R^4 e R^5 empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles ligam-se, formam um anel de 3 - 9 membros;

R^7 e R^8 são independentemente hidrogênio, (C_1-C_7) alcóxi, (C_1-C_7) alquila, nitro, ciano, halogênio, heteroarila de 5 - 7 membros, heterociclila de 5 - 7 membros, (C_3-C_7) cicloalquila, heterociclil- $C(O)-$ de 5 - 7 membros,
30

(C₆-C₁₀) arila opcionalmente substituída por um a três substituintes selecionados de halogênio, ou (Ra')(Rb')N-, em que Ra' é hidrogênio, ou (C₁-C₇) alquila, Rb' é (C₁-C₇) alcanóila, ou (C₁-C₇) alquil-SO₂-; ou Ra' e Rb' empregados juntos com o nitrogênio ligado formam um anel de 5 - 7 membros;

- 5 X, é, -(R²⁰)(R²¹)C-, -C(O)-, -C(N-OR²³)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-, , e Y e W são independentemente uma ligação, -(R²⁰)(R²¹)C-, -C(O)-, -C(N-OR²³)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-, -N((C₁-C₄) alquil)-, -N((C₁-C₄) alcóxi)-, -N((C₆-C₁₀) arilóxi)- em que R²⁰ e R²¹ são independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, (C₁-C₇) alcóxi, (C₆-C₁₀) arila que é opcionalmente substituída por
- 10 um a dois grupos (C₁-C₄) alcóxi; ou R²⁰ e R²¹ são (C₁-C₇) alquila que é opcionalmente substituída por um a dois átomos de halogênio; ou R²⁰ e R²¹ são (Rc)(Rd)N-, em que Rc e Rd são independentemente hidrogênio, (C₁-C₇) alquila, (C₃-C₇) cicloalquila, (C₆-C₁₀) aril-(C₁-C₄) alquila; R²³ é (C₁-C₇) alquila, ou (C₆-C₁₀) arila; ou R²⁰ e R²¹ empregados juntos com o átomo de
- 15 carbono ligado formam um cicloalquilideno de 3 - 7 membros; com a condição de que (1) quando R⁴ e R⁵ forem hidrogênio e X, Y, e W forem independentemente -CH₂-, ou uma ligação, então R³ não seja hidrogênio; (2). X, W, e Y não possam simultaneamente ser uma ligação; (3) quando X for -O- ou, então Y não seja -C(O)- e W não seja -C(O)-; (4) quando Y for -O-, então X não seja -C(O)- e W não seja -C(O)-; (5) quando W for -O-, então X não seja -C(O)- e Y não seja -C(O)-; (6) quando Y for NR²², então X não seja uma
- 20 ligação ou -C(O)- e/ou W não seja -C(O)-; (7) quando W for NR²², então X não seja uma ligação ou -C(O)- e/ou Y não seja -C(O)-; ; ou um sal farmacologicamente aceitável deste; ou um isômero ótico deste; ou uma mistura de
- 25 isômeros óticos.

19. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 ou 14 e um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis.

20. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade
- 30 terapêuticamente eficaz do composto de acordo com a reivindicação 1 e um ou mais agentes terapêuticamente ativos selecionados de antagonista de receptor de angiotensina II ou um sal farmacologicamente aceitável deste,

inibidor de HMG-Co-A redutase ou um sal farmacologicamente aceitável deste; inibidor de enzima de conversão de angiotensina (ACE) ou um sal farmacologicamente aceitável deste; bloqueador de canal de cálcio (CCB) ou um sal farmacologicamente aceitável deste; inibidor de enzima de conversão de angiotensina/ endopeptidase neutra (ACE/NEP) dual ou um sal farmacologicamente aceitável deste; antagonista de endotelina ou um sal farmacologicamente aceitável deste; inibidor de renina ou um sal farmacologicamente aceitável deste; diurético ou um sal farmacologicamente aceitável deste; um mimico de ApoA-I; um agente antidiabético; um agente de redução de obesidade; um bloqueador de receptor de aldosterona; um bloqueador de receptor de endotelina; um inibidor de CETP; um inibidor de bomba de membrana de Na-K-ATPase; um bloqueador de receptor beta-adrenérgico ou um bloqueador de receptor alfa-adrenérgico; um inibidor de endopeptidase neutra (NEP); e um agente inotrópico.

21. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 ou 14 para uso como um medicamento.

22. Uso de um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 ou 14, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo mediada por aldosterona sintase.

23. Uso de um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 ou 14, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo caracterizada por uma atividade de aldosterona sintase anormal.

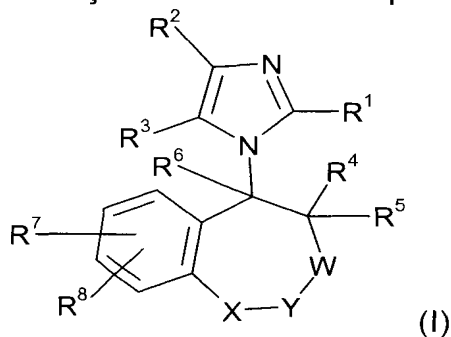
24. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19 ou 20 para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo mediada por aldosterona sintase.

25. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19 ou 20 para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo caracterizada por uma atividade de aldosterona sintase anormal.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

A presente invenção fornece um composto de fórmula I:



o referido composto é inibidor de aldosterona sintase (CYP11B2), e/ou
5 11beta-hidroxilase (CYP11B1), e/ou aromatase, e desse modo pode ser em-
pregado para o tratamento de um distúrbio ou doença mediada por aldoste-
rona sintase, aromatase, ou CYP11B1. Consequentemente, o composto de
fórmula I pode ser usado no tratamento de hipocalcemia, hipertensão, insufi-
ciência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular, insuficiência
10 renal crônica, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia,
infarto pós-miocárdico, doenças cardíacas coronarianas, formação aumen-
tada de colágeno, fibrose e remodelagem seguindo hipertensão e disfunção
endotelial. Finalmente, a presente invenção também fornece uma composi-
ção farmacêutica.