



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0706726-7 B1**



**(22) Data do Depósito: 23/01/2007**

**(45) Data de Concessão: 15/09/2020**

---

**(54) Título:** BENZIMIDAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS COMO MODULARES SELETIVOS DE RECEPTOR DE ANDRÓGENO (SARMS), COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E PROCESSO PARA PREPARAR

**(51) Int.Cl.:** C07D 235/12; C07D 403/04; C07D 405/04; C07D 413/04; A61K 31/4184; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 24/01/2006 US 60/761,548.

**(73) Titular(es):** JANSSEN PHARMACEUTICA N V.

**(72) Inventor(es):** VERNON C. ALFORD, JR.; JAMES C. LANTER; RAYMOND A. NG; ZHIHUA SUI.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2007060883 de 23/01/2007

**(87) Publicação PCT:** WO 2007/087518 de 02/08/2007

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 23/07/2008

**(57) Resumo:** BENZIMIDAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS COMO MODULADORES SELETIVOS DE RECEPTOR DE ANDRÓGENO (SARMS). A presente invenção refere-se a novos derivados de benzimidazol 2-substituídos, composições farmacêuticas que os contêm e seus usos no tratamento de distúrbios e condições moduladas pelo receptor de andrógeno.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**BENZIMIDAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS COMO MODULADORES SELETIVOS DE RECEPTOR DE ANDRÓGENO (SARMS), COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E PROCESSO PARA PREPARAR**".

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a novos derivados de benzimidazol 2-substituídos, composições farmacêuticas que os contêm e seu uso no tratamento de distúrbios e condições moduladas pelo receptor de andrógeno. Mais particularmente, os compostos da presente invenção são úteis no tratamento, por exemplo, de carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (BPH), hirsutismo, alopecia, anorexia nervosa, câncer de mama, acne, AIDS, caquexia, andropausa, osteopenia, osteoporose, disfunção sexual feminina, disfunção sexual masculina, ou como um intensificador de libido, como um contraceptivo masculino, como um intensificador de desempenho masculino, e/ou para substituição muscular em recuperação de queimaduras.

15 Antecedentes da Invenção

Andrógenos são os hormônios esteróides anabólicos de animais, que controlam a massa muscular e esquelética, a maturação do sistema reprodutivo, o desenvolvimento de características sexuais secundárias, e a manutenção da fertilidade no macho. Em mulheres, a testosterona é convertida para estrogênio na maioria dos tecidos-alvo, mas os andrógenos em si podem desempenhar um papel na fisiologia feminina normal, por exemplo, no cérebro. O andrógeno principal encontrado no soro é a testosterona, e esse é o composto eficaz em tecidos tal como os testículos e pituitária. Na próstata e na pele, a testosterona é convertida para 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT) pela ação de uma 5 $\alpha$ -redutase. DHT é um andrógeno mais potente do que a testosterona porque ela se liga mais fortemente ao receptor de andrógeno.

Da mesma forma que todos os hormônios esteróides, os andrógenos se ligam a um receptor específico dentro das células dos tecidos-alvo, nesse caso o receptor de andrógeno. Esse é um membro da família de fator de transcrição de receptor nuclear. A ligação de andrógeno ao receptor ativa

e faz com que ele se ligue a sítios de ligação de DNA adjacentes aos genes-alvo. A partir daí, ele interage com proteínas co-ativadoras e fatores de transcrição básicos para regular a expressão do gene. Dessa forma, através do seu receptor, os andrógenos causam alterações na expressão gênica em células. Essas alterações basicamente têm conseqüências sobre a produção metabólica e diferenciação ou proliferação da célula que são visíveis na fisiologia do tecido-alvo.

Embora moduladores da função de receptor de andrógeno tenham sido empregados clinicamente por algum tempo, tanto compostos esteroidais (Basaria, S., Wahlstrom, J.T., Dobs, A.S., *J. Clin Endocrinol Metab* (2001), 86, pp 5108-5117; Shahidi, N.T., *Clin Therapeutics*, (2001), 23, pp1355-1390), como não esteroidais (Newling, D.W., *Br. J. Urol.*, 1996, 77 (6), pp 776-784) têm responsabilidades significativas relacionadas aos seus parâmetros farmacológicos, incluindo ginecomastia, sensibilidade de mama e hepatotoxicidade. Além disso, interações farmacológicas foram observadas em pacientes que receberam terapia de anticoagulação usando coumáricos. Finalmente, pacientes com sensibilidade à anilina poderiam ser comprometidos pelos metabólitos de antiandrógenos não esteroidais.

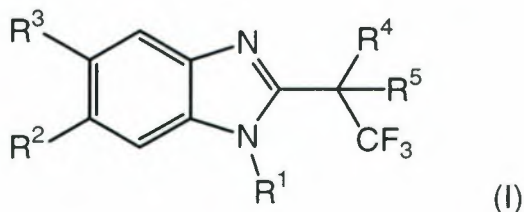
Agonistas e antagonistas não esteroidais do receptor de andrógeno são úteis no tratamento de uma variedade de distúrbios e doenças. Mais particularmente, antagonistas do receptor de andrógeno poderiam ser empregados no tratamento de câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo em mulheres, alopecia, anorexia nervosa, câncer de mama e acne. Agonistas do receptor de andrógeno poderiam ser empregados em contracepção masculina, aumento de desempenho masculino, assim como no tratamento de câncer, AIDS, caquexia, e outros distúrbios. Adicionalmente, agonistas do receptor de andrógeno são úteis na promoção de recuperação de queimaduras, (Murphy, K.D., Suchmore, T., Micak, R.P., Chinkes, D.L., Klein, G.L., Herndon, D.N., *Effects of long-term oxandrolone administration in severely burned children*, *Surgery*, (2004), 136(2), pp 219-224).

Contudo, existe uma necessidade por antagonistas não esteroidais de pequena molécula do receptor de andrógeno. Agora descreve-se

uma nova série de derivados de benzimidazol 2-substituídos úteis como moduladores de receptor de andrógeno.

### Sumário da Invenção

A presente invenção é direcionada a um composto de fórmula (I)



5 em que

$R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior,  $-(CH_2)-(C_{2-4}alquenila)$ ,  $-(CH_2)-(C_{2-4}alquinila)$ , alquila inferior fluorada,  $-(alquila inferior)-CN$ ,  $-(CH_2)-heteroarila$ ,  $-(CH_2)-arila$ ,  $-SO_2-(alquila inferior)$ ,  $-SO_2-(fenila)$ ,  $-SO_2-(tolila)$ ,  $-(CH_2)-(alquila inferior fluorada)$ ,  $-(alquila inferior)-C(O)-O-(alquila inferior)$ ,  $-(alquila inferior)-O-(alquila inferior)$ ,  $-(alquila inferior)-S(O)_{0-2}-(alquila inferior)$  e  $-(alquila inferior)-O-Si(CH_3)_2(t-butila)$ ;

$R^2$  e  $R^3$  são cada independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, hidróxi, carbóxi, alquila inferior, alquila inferior substituída com halogênio, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído com halogênio, ciano, nitro, amino, alquila inferior amino, di(alquila inferior)-amino,  $-C(O)-(alquila inferior)$ ,  $-C(O)-(alcóxi inferior)$ ,  $-C(O)-NR^A R^B$ ,  $-S(O)_{0-2}-(alquila inferior)$ ,  $-SO_2-NR^A R^B$ ,  $-N(R^A)-C(O)-(alquila inferior)$  e  $-N(R^A)-C(O)-(alquila inferior substituída com halogênio)$ ;

20 em que cada  $R^A$  e  $R^B$  é independentemente selecionado a partir de hidrogênio ou alquila inferior;

$R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste em alquenila, alquinila, arila,  $-(C_{2-4}alquil)-arila$ , heteroarila e  $-(C_{2-4}alquil)-heteroarila$ ;

25 em que a alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, nitro,  $NR^E R^F$ ,  $NR^E-C(O)-alquila inferior$  e fenila; em que  $R^E$  e  $R^F$  são cada independentemente sele-

cionados a partir de hidrogênio ou alquila inferior; e em que a fenila (substituente na alquenila ou alquinila) é opcionalmente substituída com um a quatro substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi, carbóxi, ciano, nitro, amino, (alquila inferior)amino e di(alquila inferior) amino;

em que a arila ou heteroarila, quer sozinha ou como parte de um grupo substituinte é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, hidróxi, carbóxi, alquila inferior, alcóxi inferior, alquila inferior fluorada, alcóxi inferior fluorado, fenóxi, ciano, nitro,  $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$  e  $-(\text{alquila inferior})-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquila inferior})$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{alcóxi inferior})$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}})-\text{C}(\text{O})-(\text{alquila inferior})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}})-\text{C}(\text{O})-(\text{alquila inferior substituída com halogênio})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{alquila inferior})$  e  $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ ; em que cada  $\text{R}^{\text{C}}$  e  $\text{R}^{\text{D}}$  é independentemente selecionado a partir de hidrogênio ou alquila inferior;

$\text{R}^5$  é  $\text{OR}^6$ ; em que  $\text{R}^6$  é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior e  $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquila inferior})$ ;

alternativamente,  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  são tomados juntos com o átomo ao qual eles estão ligados para formar uma estrutura de anel selecionada a partir do grupo que consiste em 2-pirrolidinila, 2-tetraidro-furanila, 2-(2,5-diidro-1H-pirrolila), 2-(2,5-diidro-furanila), 2-imidazolidinila, 2-oxazolidinila, 2-[1,3]-dioxolanila, 2-piperidinila, 6-(1,2,3,6-tetraidro-piridinila), 2-(1,2,3,6-tetraidro-piridinila), 2-tetraidropiranila, 6-(3,6-diidro-2H-piranila), 2-(3,6-diidro-2H-piranila), 2-(hexaidro-pirimidinila), 2-[1,3]oxazinanila e 2-[1,3]dioxanila;

em que a estrutura de anel é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em alquila inferior,  $-(\text{alquila inferior})-\text{OH}$  e  $-(\text{alquila inferior})-(\text{halogênio})$ ;

e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Ilustrativa da invenção é uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e qualquer um dos compostos descritos aqui. Uma ilustração da invenção é uma composição farmacêutica feita por misturar qualquer um dos compostos descritos aqui e

um veículo farmacêuticamente aceitável. Ilustrando a invenção está um processo para fazer uma composição farmacêutica que compreende misturar qualquer um dos compostos descritos aqui e um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 Exemplificando a invenção estão métodos de tratar distúrbios e condições moduladas pelo receptor de andrógeno que compreende administrar a um indivíduo que necessita disso, uma quantidade terapêuticamente eficaz de qualquer um dos compostos das composições farmacêuticas descritas aqui.

10 Um exemplo da invenção é um método de tratar um distúrbio modulado pelo receptor de andrógeno selecionado a partir do grupo que consiste em carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (BPH), hirsutismo, alopecia, anorexia nervosa, câncer de mama, acne, AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), caquexia, andropausa, osteopenia, 15 osteoporose, disfunção sexual feminina, disfunção sexual masculina, libido diminuída, contracepção masculina, ou para desempenho masculino, aumentado ou para substituição muscular em recuperação de queimaduras, que compreende administrar a um indivíduo que necessita disso, uma quantidade terapêuticamente eficaz de qualquer um dos compostos das composi- 20 ções farmacêuticas descritas aqui.

Outro exemplo da invenção é um método de tratar um distúrbio modulado pelo receptor de andrógeno selecionado a partir do grupo que consiste em carcinoma de próstata, BHP, hirsutismo, alopecia, câncer de 25 mama, acne e contracepção masculina, que compreende administrar a um indivíduo que necessita disso, uma quantidade terapêuticamente eficaz de qualquer um dos compostos de composições farmacêuticas descritas aqui.

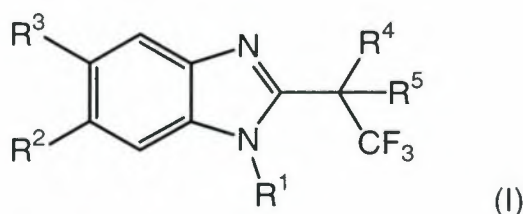
Outro exemplo da invenção é um método de tratar um distúrbio modulado por receptor de andrógeno selecionado a partir do grupo que consiste em anorexia, AIDS, caquexia, andropausa, osteopenia, osteoporose, 30 disfunção sexual feminina, disfunção sexual masculina, libido diminuída, aumento do desempenho masculino, e substituição muscular em recuperação de queimaduras, que compreende administrar a um indivíduo que ne-

cessita disso, uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos de composições farmacêuticas descritas aqui.

5 Outro exemplo da invenção é o uso de qualquer um dos compostos descritos aqui na preparação de um medicamento para tratar (a) carcinoma de próstata, (b) hiperplasia prostática benigna (BPH), (c) hirsutismo, (d) alopecia, (e) anorexia nervosa, (f) câncer de mama, (g) acne, (h) AIDS, (i) caquexia, (j) andropausa, (k) osteopenia, (l) osteoporose, (m) disfunção sexual feminina, (n) disfunção sexual masculina, (o) libido diminuída, para (p) contracepção masculina, para (q) desempenho masculino aumentado ou para (r) substituição muscular em recuperação de queimaduras, em um indivíduo que necessita disso.

#### 10 Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção é direcionada a um processo para o preparo de um composto de fórmula (I)



15 em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são como definidos aqui. Os compostos da presente invenção são úteis como moduladores seletivos de receptor de andrógeno para o tratamento de distúrbios mediados por pelo menos um receptor de andrógeno selecionado a partir do grupo que consiste em carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (BPH), hirsutismo, alopecia, anorexia nervosa, câncer de mama, acne, AIDS, caquexia, andropausa, osteopenia, osteoporose, disfunção sexual feminina, disfunção sexual masculina e libido diminuída, ou para contracepção masculina, para desempenho masculino aumentado ou para substituição muscular em recuperação de queimaduras.

25 Preferivelmente, o distúrbio modulado por pelo menos um receptor de andrógeno é selecionado a partir do grupo que consiste em caquexia, andropausa, osteoporose, osteopenia, e substituição muscular em recupera-

ção de queimaduras, mais preferivelmente, o distúrbio mediado por pelo menos um receptor de andrógeno é selecionado a partir do grupo que consiste em caquexia, andropausa, osteoporose, e osteopenia.

5 Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a compostos de fórmula (I) que são antagonistas de um receptor de andrógeno. Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a compostos de fórmula (I) que são agonistas de um receptor de andrógeno. Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a compostos de fórmula (I) que exibem agonismo e antagonismo seletivo de tecido de um receptor de andrógeno.

10

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a compostos de fórmula (I) que são úteis para o tratamento de câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo em mulheres, alopecia, anorexia nervosa, câncer de mama e acne. Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a compostos de fórmula (I) que são úteis para contracepção masculina, aumento de desempenho masculino, e/ou para o tratamento de câncer, AIDS, caquexia, e/ou para promover substituição muscular em recuperação de queimaduras.

15

Em uma modalidade da presente invenção, R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, -(alquila inferior)-CN, -(CH<sub>2</sub>)-(C<sub>2-4</sub>alquenila), -(CH<sub>2</sub>)-(C<sub>2-4</sub>alquinila), alquila inferior fluorada, -(CH<sub>2</sub>)-heteroarila, -(CH<sub>2</sub>)-arila, -(CH<sub>2</sub>)-(alquila inferior fluorada), -(alquila inferior)-C(O)-O-(alquila inferior), -(alquila inferior)-O-(alquila inferior), e -(alquila inferior)-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-butil).

20

Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, -(alquila inferior)-CN, -(CH<sub>2</sub>)-heteroarila, -(CH<sub>2</sub>)-(C<sub>2-4</sub>alquenila), -(CH<sub>2</sub>)-(C<sub>2-4</sub>alquinila), -(alquila inferior)-C(O)O-(alquila inferior) e -(alquila inferior)-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-butila). Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, etila, ciano-metil-, 2-piridilmetil-, alila, 1-propin-3-ila, metóxi-carbonil-metil- e t-butil-dimetil-sililóxi-etil-.

25

30

Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>1</sup> é selecionado a

partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, etila, ciano-metila-, 2-piridil-metila-, alila, 1-propin-3-ila, metóxi-carbonil-metila, e t-butil-dimetil-sililóxi-etila. Em outra modalidade da presente invenção,  $R^1$  hidrogênio, etila, ciano-metil-, alila e 1-propin-3-ila.

5                    Em outra modalidade da presente invenção,  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e alquila inferior. Em outra modalidade da presente invenção,  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e metila. Em outra modalidade da presente invenção,  $R^1$  é hidrogênio.

10                    Em uma modalidade da presente invenção,  $R^2$  e  $R^3$  são cada independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, hidróxi, carbóxi, alquila inferior, alquila inferior substituída com halogênio, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquila inferior)amino, -C(O)-(alquila inferior), -C(O)-(alcóxi inferior), -C(O)-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquila inferior) e -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquila inferior substituída com halogênio); em que cada  $R^A$  e  $R^B$  é independentemente selecionado a partir de hidrogênio metila ou etila.

20                    Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  e  $R^3$  são cada independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, ciano e alquila inferior substituída com halogênio. Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  e  $R^3$  são cada independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em cloro, trifluorometila e ciano. Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  e  $R^3$  são cada cloro.

25                    Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  e  $R^3$  são cada independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio e alquila inferior substituída com halogênio. Em outra modalidade da presente invenção,  $R^2$  e  $R^3$  são cada independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em cloro e trifluorometila.

30                    Em uma modalidade da presente invenção,  $R^2$  é selecionado a partir do grupo que consiste em cloro e trifluorometila. Em uma modalidade da presente invenção,  $R^3$  é selecionado a partir do grupo que consiste em cloro e ciano. Em outra modalidade da presente invenção,  $R^3$  é cloro.

Em uma modalidade da presente invenção,  $R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste em alquenila, alquinila, arila,  $-(C_{2-4}\text{alquil})$ -arila, heteroarila e  $-(C_{2-4}\text{alquil})$ -heteroarila; em que a alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída com um a dois (preferivelmente um) substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, nitro,  $NR^E R^F$ ,  $NR^E-C(O)$ -alquila inferior e fenila; em que  $R^E$  e  $R^F$  são cada independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou alquila inferior; e em que a fenila é opcionalmente substituída com um a dois (preferivelmente um) substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi, carbóxi, ciano, nitro, amino, (alquila inferior)amino e di(alquila inferior) amino; e em que a arila ou heteroarila, quer sozinha ou como parte de um grupo substituinte é opcionalmente substituída com um a dois substituintes (preferivelmente um) independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, hidróxi, carbóxi, alquila inferior, alcóxi inferior, alquila inferior fluorada, alcóxi inferior fluorado, fenóxi, ciano, nitro,  $NR^C R^D$  e  $-(\text{alquila inferior})-NR^B R^C$ ,  $-C(O)$ -alquila inferior,  $-C(O)$ -alcóxi inferior); e em que em que cada  $R^C$  e  $R^D$  é independentemente selecionado a partir de hidrogênio ou alquila inferior. Em outra modalidade da presente invenção,  $R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste em alquenila, alquinila e arila; em que a arila é opcionalmente substituída como definido aqui. Em outra modalidade da presente invenção,  $R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste em alquenila e alquinila.

Em outra modalidade da presente invenção,  $R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste em vinila, (+)-vinila, (-)-vinila, alila, (+)-alila, (-)-alila, 2-metil-alila, 2-propen-3-ila, Z-2-propen-3-ila, E-2-propen-3-ila, 3-metil-1-propen-3-ila, 2-carbóxi-1-propen-3-ila, 3-fenila-1-propen-3-ila, 3,3-dimetil-1-propen-3-ila, 2,3-dimetil-2-propen-3-ila, 2-metil-2-propen-3-ila, isopropenila, propa-1,2-dien-3-ila, 3-metil-propa-1,2-dien-3-ila, 3-etil-propa-1,2-dien-3-ila), 1-buten-4-ila, 1-propin-3-ila, (+)-1-propin-3-ila, (-)-1-propin-3-ila, 2-propin-3-ila, 1-hidróxi-2-propin-3-ila, 1-fenil-1-propin-3-ila, 2-butin-4-ila e fenila.

Em outra modalidade da presente invenção,  $R^4$  é selecionado a

partir do grupo que consiste em vinila, alila, (+)-alila, (-)-alila, 2-metil-alila, 2-propen-3-ila, Z-2-propen-3-ila, E-2-propen-3-ila, 3-metil-1-propen-3-ila, 3-fenila-1-propen-3-ila, 3,3-dimetil-1-propen-3-ila, 2,3-dimetil-2-propen-3-ila, 2-metil-2-propen-3-ila, isopropenila, propa-1,2-dien-3-ila, 3-metil-propa-1,2-dien-3-ila, 3-etil-propa-1,2-dien-3-ila, 1-buten-4-ila, 1-propin-3-ila, (+)-1-propin-3-ila, (-)-1-propin-3-ila, 2-propin-3-ila e fenila. Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em vinila, (+)-vinila, alila, Z-2-propen-3-ila, propa-1,2-dien-3-ila, 1-propin-3-ila, (+)-1-propin-3-ila e (-)-1-propin-3-ila. Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em isopropenila, Z-2-propen-3-ila e (+)-vinila.

Em uma modalidade da presente invenção, R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em alquenila, alquinila e arila; em que a alquenila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em hidróxi, carbóxi e fenila.

Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em (+)-vinila, (-)-vinila, alila, (+)-alila, (-)-alila, 2-metil-alila, 2-propen-3-ila, Z-2-propen-3-ila, E-2-propen-3-ila, 3-metil-1-propen-3-ila, 2-carbóxi-1-propen-3-ila, 3-fenila-1-propen-3-ila, 3,3-dimetil-1-propen-3-ila, 2,3-dimetil-2-propen-3-ila, 2-metil-2-propen-3-ila), isopropenila, propa-1,2-dien-3-ila, 3-metil-propa-1,2-dien-3-ila, 3-etil-propa-1,2-dien-3-ila, 1-buten-4-ila, 1-propin-3-ila, 2-propin-3-ila, (+)-1-propin-3-ila, (-)-1-propin-3-ila, 1-hidróxi-2-propin-3-ila, 1-fenil-1-propin-3-ila, 2-buten-4-ila e fenila.

Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em isopropenila, Z-2-propen-3-ila e (+)-vinila.

Em uma modalidade da presente invenção, R<sup>5</sup> é OR<sup>6</sup>; em que R<sup>6</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, etila, -C(O)-metila e -C(O)-etila. Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>5</sup> é OH.

Em uma modalidade da presente invenção, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são tomados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar uma estrutura de anel selecionada a partir do grupo que consiste em 2-pirrolidinila, 2-

tetraidro-furanila, 2-(2,5-diidro-1H-pirrolila), 2-(2,5-diidro-furanila), 2-imidazolidinila, 2-oxazolidinila, 2-[1,3]dioxolanila, 2-piperidinila, 6-(1,2,3,6-tetrahidropiridinila), 2-(1,2,3,6-tetraidro-piridinila), 2-tetraidropiranila, 6-(3,6-diidro-2H-piranila), 2-(3,6-diidro-2H-piranila), 2-(hexaidropirimidinila), 2-[1,3]-oxazinanila e 2-[1,3]dioxanila; em que a estrutura de anel é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes (preferivelmente um a dois, mais preferivelmente um substituinte) independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C<sub>1-2</sub>alquila, -(C<sub>1-2</sub>alquil)-OH e -(C<sub>1-2</sub>alquil)-halogênio.

Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são tomados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar uma estrutura de anel selecionada a partir do grupo que consiste em 2,5-diidrofuranila, 2-tetraidrofuranila, 2-[1,3]-dioxolanila, 2-[1,3]dioxanila, 2-imidazolila e 2-oxazolidinila; em que a estrutura de anel é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes (preferivelmente um a dois, mais preferivelmente um substituinte) independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em metila, etila, hidroximetila, hidroxietila, e -(C<sub>1-2</sub>alquil)-halogênio.

Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são tomados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar uma estrutura de anel selecionada a partir do grupo que consiste em 2,5-diidro-furanila, 2-tetraidrofuranila, 2-[1,3]-dioxolanila, 2-(4-hidroximetil-[1,3]dioxalanila), 2-(4-clorometil-[1,3]dioxalanila), 2-[1,3]dioxanila, 2-imidazolila e 2-oxazolidinila.

Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são tomados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar uma estrutura de anel selecionada a partir do grupo que consiste em 2-tetraidrofuranila, 2-[1,3]-dioxolanila, 2-(4-hidroximetil-[1,3]dioxalanila), 2-(4-clorometil-[1,3]dioxalanila), 2-[1,3]dioxanila, 2-imidazolila e 2-oxazolidinila.

Em outra modalidade da presente invenção, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são tomados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar uma estrutura de anel selecionada a partir do grupo que consiste em 2,5-diidro-furanila e 2-tetraidrofuranila. Em outra modalidade da presente invenção R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são tomados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar 2-[1,3]dioxalanila.

Modalidades adicionais da presente invenção incluem aquelas em que os substituintes selecionados para uma ou mais das variáveis definidas aqui (isto é,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$ ) são independentemente selecionados para ser qualquer substituinte individual ou qualquer subgrupo de substituintes selecionados a partir da lista completa definida aqui.

Modalidades adicionais da presente invenção incluem qualquer composto sozinho ou qualquer subgrupo de compostos selecionados a partir dos compostos representativos listados nas Tabelas 1-2 abaixo.

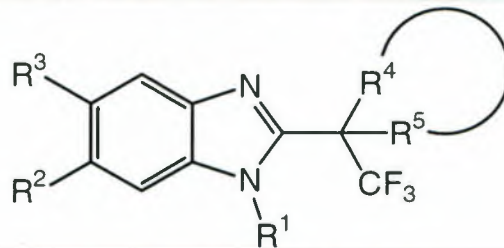
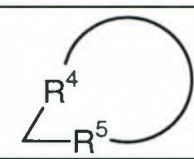
Compostos representativos da presente invenção são listados nas Tabelas 1 a 2 abaixo. A menos que mencionado de outra maneira, em que um centro estereogênico está presente no composto listado, o composto foi preparado como uma mistura de configurações estéricas. Onde um centro estereogênico está presente, as designações (+) e (-) pretendem indicar que a configuração estérica exata do centro não foi determinada, mas a direção da rotação óptica foi determinada.

Tabela 1: Compostos Representativos de Fórmula (I)

ID Nº	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$
1	H	cloro	cloro	alila
2	H	cloro	cloro	1-propin-3-ila
3	H	cloro	cloro	propa-1,2-dien-3-ila
4	H	cloro	cloro	vinila
6	H	cloro	cloro	3-metil-propa-1,2-dien-3-ila
8	H	cloro	cloro	2-propin-3-ila
9	H	cloro	cloro	isopropenila
10	H	cloro	cloro	fenila
ID Nº	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$
13	H	cloro	cloro	2-metil-alila
14	H	cloro	cloro	2-metil-2-propen-3-ila

15	H	cloro	cloro	Z-2-propen-3-ila
16	H	cloro	cloro	E-2-propen-3-ila
17	H	cloro	cloro	1-hidróxi-2-propin-3-ila
23	H	cloro	cloro	(+)-alila
24	H	cloro	cloro	(-)-alila
25	H	cloro	cloro	3,3-dimetil-1-propen-3-ila
26	H	cloro	cloro	3-metil-1-propen-3-ila
27	H	cloro	cloro	2-carbóxi-1-propen-3-ila
28	H	cloro	cloro	3-fenil-1-propen-3-ila
31	H	cloro	cloro	(+)-1-propin-3-ila
32	H	cloro	cloro	(-)-1-propin-3-ila
33	H	cloro	cloro	2-butin-1-ila
34	H	cloro	cloro	1-fenil-1-propin-3-ila
35	metila	cloro	cloro	1-propin-3-ila
36	metila	cloro	cloro	(+)-1-propin-3-ila
37	metila	cloro	cloro	(-)-1-propin-3-ila
38	H	triflúor-metila	ciano	alila
39	H	triflúor-metila	ciano	1-propin-3-ila
40	H	cloro	cloro	1-buten-4-ila
41	H	triflúor- metila	ciano	3-metil-propa-1,2-dien3-ila
42	H	cloro	cloro	2,3-dimetil-2-propen-3-ila
43	H	cloro	cloro	(+)-vinila
44	H	cloro	cloro	(-)-vinila
62	H	cloro	cloro	3-etil-propa-1,2-dien-3-ila

Tabela 2: Compostos Representativos de Fórmula (I)

				
ID N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
45	H	cloro	cloro	2,5-diidro-furanila
46	H	cloro	cloro	2-tetraidro-furanila
47	H	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanila
48	2-piridil-metila-	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanila
49	H	cloro	cloro	2-(4-hidroximetila-[1,3]dioxalanila)
50	H	cloro	cloro	2-(4-clorometila-[1,3]dioxalanila)
51	H	cloro	cloro	2-[1,3]dioxanila
52	metila	cloro	cloro	2-(4-hidroximetila-[1,3]dioxalanila)
53	ciano-metila-	cloro	cloro	2-(4-clorometila-[1,3]dioxalanila)
54	1-propin-3-ila	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanila
55	alila	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanila
56	etila	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanila
57	metóxi-carbonila-metila-	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanila
58	t-butil-dimetila-sililóxi-etila-	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanila
59	H	triflúor- metila	ciano	2-[1,3]dioxolanila
60	H	cloro	cloro	2-imidazolidinila
61	H	cloro	cloro	2-oxazolidinila

Como usado aqui, “**halogênio**” deve significar cloro, bromo, flúor, e iodo.

Como usado aqui, o termo “**alquila**” quer usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, inclui cadeias lineares e ramificadas. Por exemplo, radicais alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, iso-

butila, sec-butila, t-butila, pentila e semelhantes. A menos que mencionado de outra maneira, **"inferior"** quando usado com alquila significa uma composição de cadeia de carbono de 1-4 átomos de carbono.

5 Como usado aqui, o termo **"alquenila"** quer usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, inclui cadeias de carbono lineares e ramificadas, em que a cadeia de carbono contém pelo menos uma, preferivelmente uma a duas, mais preferivelmente uma ligação dupla. Por exemplo, radicais alquenila incluem, mas não são limitados a alila, 1-propen-3-ila, 1-buten-4-ila, propa-1,2-dien-3-ila e semelhantes. A menos que mencionado  
10 de outra maneira, **"inferior"** quando usado com alquenila significa uma composição de cadeia de carbono de 2-4 átomos de carbono.

Como usado aqui, o termo **"alquinila"** quer usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, inclui cadeias de carbono lineares e ramificadas, em que a cadeia de carbono contém pelo menos uma, preferi-  
15 velmente uma a duas, mais preferivelmente uma ligação tripla. Por exemplo, radicais alquinila incluem, mas não são limitados a vinila, 1-propin-3-ila, 2-butin-4-ila, e semelhantes. A menos que mencionado de outra maneira, **"inferior"** quando usado com alquinila significa uma composição de cadeia de carbono de 2-4 átomos de carbono.

20 Como usado aqui, a menos que mencionado de outra maneira, o termo **"alquila substituída com halogênio"** ou **"alquila inferior substituída com halogênio"** deve significar qualquer grupo alquila ou alquila inferior definido acima substituído com pelo menos um átomo de halogênio selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, Br ou I, preferivelmente F, Cl  
25 ou Br, mais preferivelmente, F ou Cl, o mais preferivelmente F. de forma semelhante, como usado aqui, a menos que mencionado de outra maneira, o termo **"alquila fluorada"** ou **"alquila inferior fluorada"** deve significar qualquer grupo alquila ou alquila inferior definido acima substituído com pelo menos um átomo de flúor. Exemplos adequados incluem, mas não são limi-  
30 tados a  $-CF_3$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$ , e semelhantes. Preferivelmente, a alquila fluorada ou alquila inferior fluorada é  $-CF_3$ .

Como usado aqui, a menos que mencionado a outra maneira,

“alcóxi” deve denotar um radical éter de oxigênio dos grupos alquila lineares ou ramificados descritos acima. Por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, sec-butóxi, t-butóxi, n-hexilóxi e semelhantes.

5 Como usado aqui, a menos que mencionado a outra maneira, o termo “**alcóxi substituído com halogênio**” ou “**alcóxi inferior substituído com halogênio**” deve significar qualquer grupo alcóxi ou alcóxi inferior definido acima, substituído com pelo menos um átomo de halogênio selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, Br ou I, preferivelmente F, Cl ou Br, mais preferivelmente F ou Cl, o mais preferivelmente F. de forma semelhante, como usado aqui, a menos que mencionado de outra maneira, o termo 10 “**alcóxi fluorado**” ou “**alcóxi inferior fluorado**” deve significar qualquer grupo alcóxi ou alcóxi inferior definido acima substituído com pelo menos um átomo de flúor. Exemplos adequados incluem, mas não são limitados a— $\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{-CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$ , e semelhantes. Preferivelmente, o 15 alcóxi fluorado ou alcóxi inferior fluorado é  $-\text{OCF}_3$ .

Como usado aqui, a menos que mencionado de outra maneira, “**arila**” deve ser referir a grupos aromáticos não substituídos carbocíclicos tais como fenila, naftila e semelhantes.

Como usado aqui, a menos que mencionado a outra maneira, 20 “**heteroarila**” deve denotar qualquer estrutura de anel aromático monocíclica de cinco ou seis membros contendo pelo menos um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S, opcionalmente contendo um a três heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em O, N e S; ou uma estrutura de anel aromático bicíclica de nove ou dez membros contendo pelo menos um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em O, N e S, contendo opcionalmente 25 um a quatro heteroátomos adicionais selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em O, N e S. O grupo heteroarila pode ser ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel tal que isso resulte em uma estrutura estável. 30

Exemplos de grupos heteroarila adequados incluem, mas não são limitados a, pirrolila, furila, tienila, oxazolila, imidazolila, purazolila, isoxa-

5 zolila, isotiazolila, triazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, piranila, furazanila, indolizinila, indolila, isoindolinila, indazolila, benzofurila, benzotienila, benzimidazolila, benzotiazolila, purinila, quinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, isotiazolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, pteridinila, e semelhantes.

Como usado aqui, a notação "\*" deve denotar a presença de um centro estereogênico.

10 Quando um grupo particular é "**substituído**" (por exemplo, alquenila, arila, heteroarila, etc.), este grupo pode ter um ou mais substituintes, preferivelmente um a cinco substituintes, mais preferivelmente um a três substituintes, o mais preferivelmente um a dois substituintes, independentemente selecionados a partir da lista de substituintes.

15 Com relação a substituintes, o termo "**independentemente**" significa que quando mais do que um de tais substituintes é possível, tais substituintes podem ser iguais ou diferentes uns dos outros.

20 Para fornecer uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas aqui contidas não são qualificadas com termo "**cerca de**". Entende-se que quer o termo "**cerca de**" seja usado explicitamente ou não, cada quantidade dada aqui pretende referir-se ao valor real dado, e também pretende referir-se à aproximação para tal valor dado que seria razoavelmente deduzida com base na experiência da técnica, incluindo aproximações devidas às condições experimentais e/ou de medição para tal valor dado.

25 Como usado aqui, a menos que mencionado de outra maneira, o termo "**grupo protetor de nitrogênio**" deve significar um grupo que pode ser ligado a um átomo de nitrogênio para proteger o dito átomo de nitrogênio de participar em uma reação e que pode ser facilmente removido após a reação. Grupos protetores de nitrogênio adequados incluem, mas não são limitados a carbamatos - grupos da fórmula  $-C(O)O-R$  em que R é por exemplo metila, etila, t-butila, benzila, feniletila,  $CH_2=CH-CH_2-$ , e semelhantes; amidas - grupos da fórmula  $-C(O)-R'$  em que R' é por exemplo metila, fenila, trifluorometila, e semelhantes; derivados de N-sulfonila

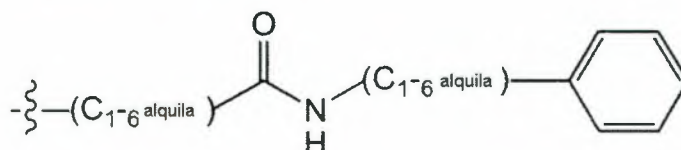
30

- grupos da fórmula  $-\text{SO}_2\text{-R}$  em que R" é por exemplo, tola, fenila, trifluorometila, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ila-, 2,3,6-trimetil-4-metoxiben-zeno, e semelhantes. Outros grupos protetores de nitrogênio adequados podem ser encontrados em textos tais como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective

5 Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Sob a nomenclatura-padrão usada por toda essa descrição, a porção terminal da cadeia lateral designada é descrita primeiro, seguida pela funcionalidade adjacente em direção ao ponto de ligação. Dessa forma, por exemplo, um substituinte "fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila)-aminocarbonil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila)"

10 refere-se a um grupo da fórmula



Abreviações usadas no pedido, particularmente nos Esquemas e Exemplos, são como segue:

AIDS	=	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AR	=	Receptor de Andrógeno
BPH	=	Hiperplasia Prostática Benigna
n-BuLi	=	n-Butil Lítio
DCM	=	Diclorometano
DHT	=	5 $\alpha$ -Diidrotestosterona
DMF	=	N,N-Dimetilformamida
DMSO	=	Dimetilsulfóxido
Et <sub>2</sub> O	=	Éter Dietílico
EtOAc	=	Acetato de Etila
HPLC	=	Cromatografia Líquida de Alta Pressão
RMN	=	Ressonância Magnética Nuclear
PPTS	=	p-Toluenossulfonato de piridínio
pTsOH	=	Ácido p-Tolueno sulfônico
TBAHS or Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub>	=	Hidrogeno sulfato de tetra-n-butilamônio
TEMPO	=	2,2,6,6,-Tetrametil-1-piperidinilóxi, radical livre
THF	=	Tetraidrofurano

Como usado aqui, a menos que mencionado de outra maneira,

o termo "**modulador de andrógeno**" deve significar qualquer composto que exibe atividade agonista e/ou antagonista tecido-seletiva. Por exemplo, um modulador de andrógeno pode ser um composto que exibe atividade agonista no tecido muscular e atividade antagonista no tecido da próstata (por exemplo, para o tratamento de caquexia). Além disso, um modulador de andrógeno pode ser um composto que exibe quantidades variadas de atividade agonista e antagonista dependendo do tipo de tecido.

O termo "**indivíduo**", como usado aqui, refere-se a um animal, preferivelmente um mamífero, o mais preferivelmente um ser humano, que foi o objeto de tratamento, observação ou experimento.

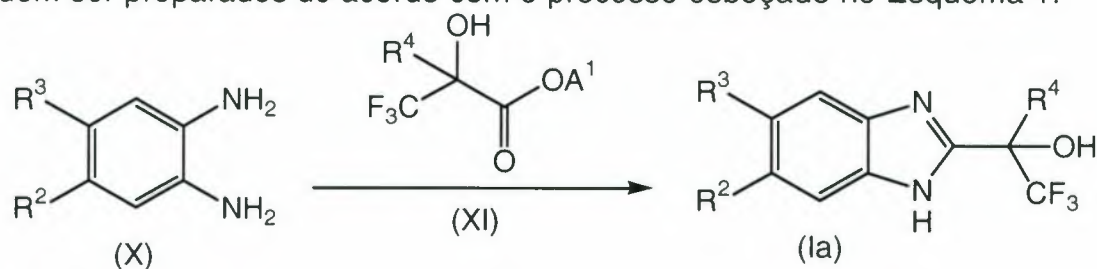
O termo "**quantidade terapeuticamente eficaz**", como usado aqui, significa aquela quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que faz surgir a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou ser humano que está sendo pesquisado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui alívio dos sintomas da doença ou distúrbio sendo tratado.

Como usado aqui, o termo "**composição**" pretende abranger um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto que resulta, diretamente ou indiretamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

Onde os compostos de acordo com essa invenção têm pelo menos um centro quiral, eles podem conseqüentemente existir como enantiômeros. Onde os compostos possuem dois ou mais centros quirais, eles podem existir adicionalmente como diastereômeros. Deve ser entendido que todos os tais isômeros e misturas desses estão abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Além disso, algumas das formas cristalinas podem existir como polimorfos e tais são pretendidas para estar incluídas na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e tais solvatos também são pretendidos para serem abrangidos no escopo dessa invenção.

Compostos de fórmula (I) em que R<sup>1</sup> é hidrogênio e R<sup>5</sup> é OH po-

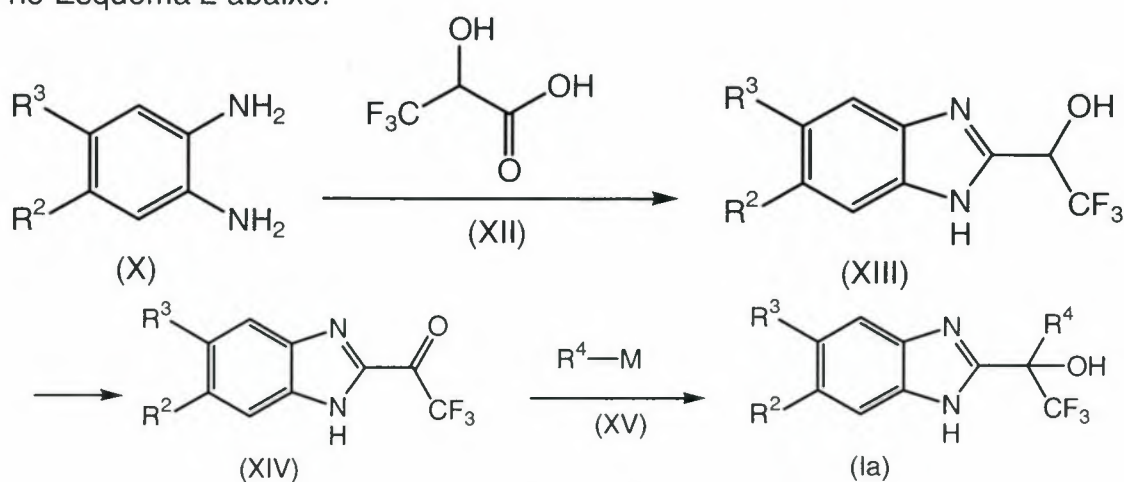
dem ser preparados de acordo com o processo esboçado no Esquema 1.



Esquema 1

Conseqüentemente, um composto adequadamente substituído de fórmula (X), um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos, é reagido com um composto adequadamente substituído de fórmula (XI), em que  $A^1$  é alquila inferior, um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos, na presença de um ácido de Lewis tal como  $AlCl(CH_2CH_3)_2$ ,  $Al(CH_3)_3$ ,  $TiCl_4$ , e semelhantes, em um solvente orgânico tal como tolueno, xilenos, e semelhante, em uma temperatura maior do que cerca da temperatura ambiente, preferivelmente em uma temperatura de cerca de  $80^\circ C$ , mais preferivelmente, cerca da temperatura de refluxo, para produzir o composto correspondente de fórmula (Ia).

Compostos de fórmula (I) em que  $R^1$  é hidrogênio e  $R^5$  é  $OH$  podem alternativamente ser preparados de acordo com o processo esboçado no Esquema 2 abaixo.



Esquema 2

Conseqüentemente, um composto adequadamente substituído de fórmula (X), um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos, é reagido com um composto adequadamente substituído de

fórmula (XI), na presença de um ácido tal como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HBr, e semelhantes, em água; ou na presença de ácido polifosfórico (PPA), puro (isto é, na presença de solvente adicional); em uma temperatura maior do que a temperatura ambiente, preferivelmente cerca da temperatura de refluxo, para  
5 produzir o composto correspondente de fórmula (XIII).

O composto de fórmula (XIII) é reagido com um agente oxidante adequadamente selecionado, para produzir o composto correspondente de fórmula (XIV). Por exemplo, o composto de fórmula (XIII) pode ser reagido com uma mistura de TEMPO, na presença de um catalisador de transferência  
10 de fase tal como TBAHS, na presença de um sal tal como KBr, em uma mistura de duas fases de água e solvente orgânico (tal como acetato de etila, DCM, e semelhantes), para produzir o composto correspondente de fórmula (XIV). Alternativamente, o composto de fórmula (XIII) pode ser reagido com uma mistura de CrO<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>SO em um solvente tal como água, DCM, e  
15 semelhantes, para produzir o composto correspondente de fórmula (XIV). Também alternativamente, o composto de fórmula (XIII) pode ser reagido com periodinano de Dess-Martin, em um solvente orgânico tal como DCM, benzeno e semelhantes, para produzir o composto correspondente de fórmula (XIV).

20 Preferivelmente, o composto de fórmula (XIV) é seco para remover qualquer componente de água hidratado/ hidrato.

O composto de fórmula (XIV) é reagido com um composto adequadamente substituído de fórmula (XV), em que M é MgCl, MgBr, MgI ou Li, um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos, para produzir o composto correspondente de fórmula (Ia).  
25

Por exemplo, onde o composto de fórmula (XV) M é is MgCl, MgBr, MgI ou Li, o composto de fórmula (XIV) é reagido com o composto de fórmula (XV), em um solvente orgânico anidro tal como THF, eter dietílico, e semelhantes, preferivelmente em uma temperatura de menos do que aproximadamente a temperatura ambiente, mais preferivelmente cerca de 0°C,  
30 para produzir o composto correspondente de fórmula (Ia).

Alternativamente, onde o composto de fórmula (XV) M é Br, o

composto de fórmula (XIV) é reagido com o composto de fórmula (XV), na presença de um metal, em uma mistura de uma solução aquosa de pH de cerca de 7 a cerca de 4, preferivelmente, um pH de cerca de 3 a cerca de 4, e um solvente orgânico tal como acetato de etila, DCM, e semelhantes, preferivelmente aproximadamente em temperatura ambiente, para produzir o

5 composto correspondente de fórmula (Ia).

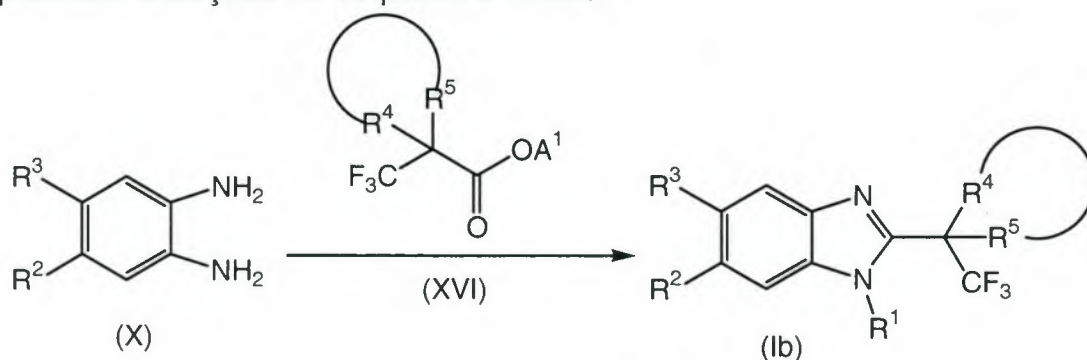
Um versado na técnica reconhecerá que onde o composto de fórmula (XIV) é reagido com um composto de fórmula (XV) em que M é MgCl, MgBr, Mgl ou Li, o composto de fórmula (XIV) é preferivelmente seco antes da reação.

10

Preferivelmente, o composto de fórmula (XIV) é reagido com um composto de fórmula (XV) em que M é MgCl, MgBr, Mgl ou Li para a preparação de compostos de fórmula (I) em que R<sup>4</sup> is alquila, alquenila, arila, (C<sub>2-4</sub>alquil)-arila, heteroarila ou -(alquila inferior)-heteroarila.

15 Preferivelmente, o composto de fórmula (XIV) é reagido com um composto de fórmula (XV) em que M é Br para a preparação de compostos de fórmula (I) em que R<sup>4</sup> é alquenila, -(CH)-alquenila ou -(CH<sub>2</sub>)-alquinila.

20 Compostos de fórmula (I) em que R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são tomados junto com os átomos aos quais eles estão ligados para formar uma estrutura de anel que contém um heteroátomo podem ser preparados de acordo com o processo esboçado no Esquema 3 abaixo:



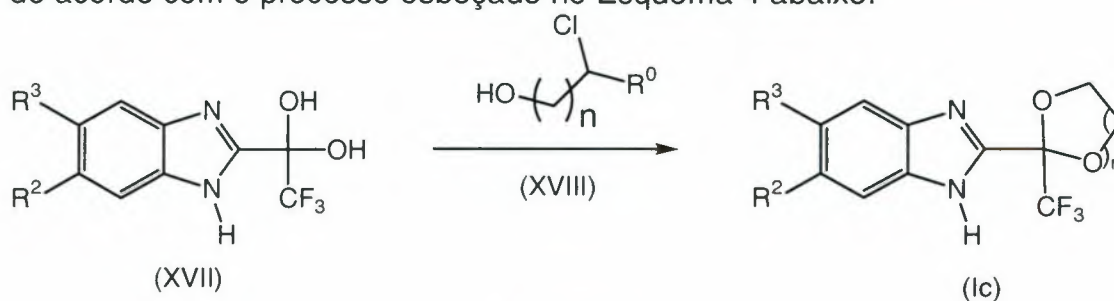
Esquema 3

Conseqüentemente, um composto adequadamente substituído de fórmula (X), um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos, é reagido com um composto adequadamente substituído de fórmula (XVI), em que A<sup>1</sup> é alquila inferior, um composto conhecido ou

25

composto preparado por métodos conhecidos, na presença de um ácido de Lewis tal como  $\text{AlCl}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ , e semelhantes, em um solvente orgânico tal como tolueno xilenos e semelhantes, em uma temperatura maior do que cerca da temperatura ambiente, preferivelmente em uma temperatura de cerca de  $80^\circ\text{C}$ , mais preferivelmente de cerca da temperatura de refluxo, para produzir o composto correspondente de fórmula (Ib).

Compostos de fórmula (I) em que  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  são tomados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar uma estrutura de anel que contém dois heteroátomos de O podem ser alternativamente preparados de acordo com o processo esboçado no Esquema 4 abaixo.

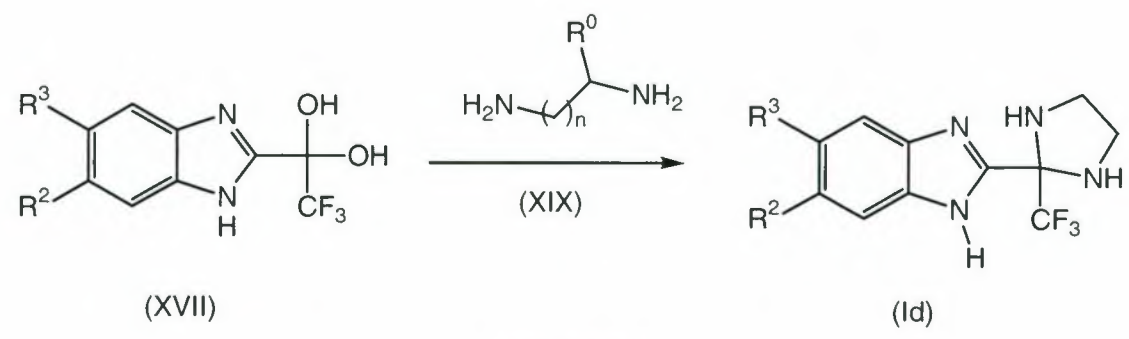


Esquema 4

Conseqüentemente, um composto adequadamente substituído de fórmula (XVII), um composto conhecido ou um composto preparado de acordo com métodos conhecidos, é reagido com um composto adequadamente substituído de fórmula (XVIII), em que  $\text{R}^0$  é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior,  $-(\text{alquila inferior})-\text{OH}$  e  $-(\text{alquila inferior})-(\text{halogênio})$  um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos, na presença de uma base inorgânica tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , e semelhantes, em um solvente orgânico tal como DMF, DMSO, e semelhantes, para produzir os compostos correspondentes de fórmula (Ic).

Compostos de fórmula (I) em que  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  são tomados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar uma estrutura de anel que contém dois heteroátomos de N podem ser preparados de acordo com o processo esboçado no Esquema 5 abaixo.

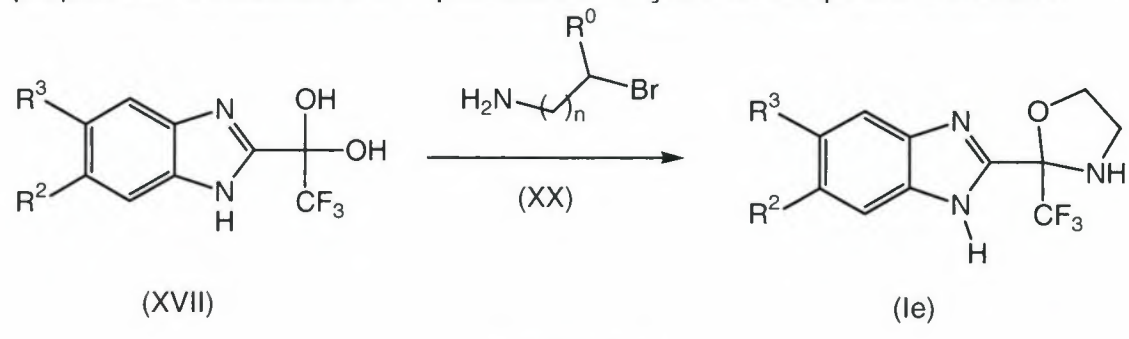
25



Esquema 5

Conseqüentemente, um composto adequadamente substituído de fórmula (XVII), um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos é reagido com um composto adequadamente substituído de fórmula (XIX), em que R<sup>0</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, -(alquila inferior)-OH e -(alquila inferior)-(halogênio), um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos, na presença de um catalisador tal como pTsOH, PPTS, e semelhantes, em um solvente orgânico tal como tolueno, xilenos, e semelhantes, e em uma temperatura maior do que cerca da temperatura ambiente, preferivelmente cerca da temperatura de refluxo, para produzir o composto correspondente de fórmula (Id).

Compostos de fórmula (I) em que R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são tomados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar uma estrutura de anel que contém um heteroátomo de O e um de N podem ser alternativamente preparados de acordo com o processo esboçado no Esquema 6 abaixo.

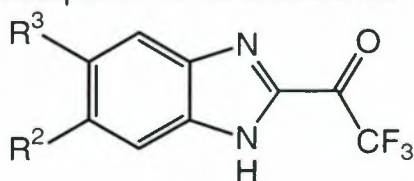


Esquema 6

Conseqüentemente, um composto adequadamente substituído de fórmula (XVII) é reagido com um composto adequadamente substituído de fórmula (XX), em que R<sup>0</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, -(alquila inferior)-OH e -(alquila inferior)-

(halogênio), na presença de uma base inorgânica tal como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ , e semelhantes, em um solvente inorgânico tal como DMF, DMSO, e semelhantes, para produzir o composto correspondente de fórmula (Ie).

Um versado na técnica identificará que compostos de fórmula (I) em que  $R^4$  e  $R^5$  são tomados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar uma estrutura de anel podem ser alternativamente preparados de acordo com os processos esboçados nos Esquemas 4, 5 e 6 acima, por substituir um composto adequadamente substituído de fórmula (XXI)



(XXI)

um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos (por exemplo, como descrito no Exemplo 2 que segue), para o composto de fórmula (XVII). Um versado na técnica identificará que o composto de fórmula (XXI) entrará em equilíbrio com o composto correspondente de fórmula (XVII) na presença de água.

Compostos de fórmula (I) em que  $R^5$  é  $-OR^6$  e  $R^6$  é diferente de H podem ser preparados a partir do composto correspondente de fórmula (I-a), de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, alquilação, acilação, reação com um composto adequadamente substituído da fórmula  $R^1-Br$  na presença de NaH, e semelhantes.

Compostos de fórmula (I) em que  $R^1$  é diferente de H podem ser preparados a partir do composto correspondente de fórmula (Ia), de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, por alquilação, acilação, sulfonação, e semelhantes.

Um versado na técnica identificará que onde uma etapa de reação da presente invenção pode ser realizada em uma variedade de solventes ou sistemas de solvente, a dita etapa de reação também pode ser realizada em uma mistura de solventes ou sistemas de solvente adequados.

Onde os processos para a preparação dos compostos de acordo

com a invenção dão origem a uma mistura de estereoisômeros, esses isômeros podem ser separados por técnicas convencionais, tal como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados na forma racêmica, ou enantiômeros individuais podem ser preparados tanto por síntese enantioespecífica como por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos nos seus componentes enantioméricos por técnicas comuns, tal como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido opticamente ativo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por cristalização fracionada e regeneração da base livre. Os compostos também podem ser resolvidos pela formação de ésteres ou amidas diastereoméricas, seguido por separação por cromatografia e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos usando uma coluna de HPLC quiral.

Durante qualquer um dos processos para a preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em qualquer uma das moléculas envolvidas. Isso pode ser obtido por meio de grupos protetores convencionais, tais como aqueles descritos em Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos protetores podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos da técnica.

A presente invenção inclui no seu escopo **pró-fármacos** dos compostos dessa invenção. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos que são facilmente convertíveis *in vivo* no composto necessário. Dessa forma, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo "administrar" deve abranger o tratamento dos vários distúrbios descritos com o composto especificamente descrito ou com um composto que pode ser estar especificamente descrito, mas que converte para o composto especificado *in vivo* após administração ao paciente. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de pró-fármacos adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs",

ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para uso em medicina, os sais dos compostos dessa invenção referem-se a “**sais farmacologicamente aceitáveis**” atóxicos. Outros sais, entretanto, podem ser úteis na preparação de compostos de acordo com essa invenção ou seus sais farmacologicamente aceitáveis. Sais farmacologicamente aceitáveis adequados dos compostos incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados por misturar uma solução do composto com uma solução de um ácido farmacologicamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico. Além disso, onde os compostos da invenção carregam uma porção ácida, sais farmacologicamente aceitáveis desses podem incluir sais de metal alcalino, por exemplo, sais de sódio e potássio; sais de metal alcalino-terroso, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligantes orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário. Dessa forma, sais farmacologicamente aceitáveis representativos incluem os seguintes:

acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartrato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, diidrocloreto, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, hidrocloreto, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amônio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato.

Ácidos e bases representativos que podem ser usados na preparação de sais farmacologicamente aceitáveis incluem os seguintes:

ácidos incluindo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido 4-

acetamidobenzóico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfônico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptônico, ácido D-glucônico, ácido D-glucorônico, ácido L-glutâmico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido (+)-L-lático, ácido ( $\pm$ )-DL-lático, ácido lactobiônico, ácido maléico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico e ácido undecilênico; e

bases incluindo, amônia, L-arginina, benetamina, benzetina, hidróxido de cálcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnésio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potássio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundária, hidróxido de sódio, trietanolamina, trometamina e hidróxido zinco.

A presente invenção ainda compreende composições farmacêuticas que contêm um ou mais compostos de fórmula (I) com um veículo farmacêuticamente aceitável. Composições farmacêuticas que contêm um ou mais dos compostos da invenção descritos aqui como o ingrediente ativo podem ser preparadas por misturar intimamente o composto ou compostos com um veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. O veículo pode ter uma grande variedade de formas dependendo da via de administração desejada (por exemplo, oral, parenteral). Dessa forma, para preparações orais líquidas tais como suspensões, elixires e soluções, veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, alcoóis, agentes flavorizantes, conservantes, estabi-

lizantes, agentes corantes e semelhantes; para preparações orais sólidas, tais como pós, cápsulas e comprimidos, veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, e semelhantes. Preparações orais sólidas também podem ser revestidas com substâncias tais como açúcares ou ter revestimento entérico a fim de modular o sítio principal de absorção. Para administração parenteral, o veículo consistirá geralmente em água estéril e outros ingredientes podem ser adicionados para aumentar a solubilidade ou conservação. Suspensões ou soluções injetáveis também podem ser preparadas utilizando veículos aquosos junto com aditivos apropriados.

Para preparar as composições farmacêuticas dessa invenção, um ou mais compostos da presente invenção como o ingrediente ativo é intimamente misturado com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais, cujo veículo pode ter uma variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, por exemplo, oral ou parenteral tal como intramuscular. Na preparação das composições na forma de dosagem oral qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado. Dessa forma, para preparações orais líquidas, tal como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, alcoóis, agentes flavorizantes, conservantes, agentes corantes e semelhantes; para preparações orais sólidas, tal como, por exemplo, pós, cápsulas, pílulas (caplets), cápsulas de gelatina (gelcaps) e comprimidos, veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e semelhantes. Devido a sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam a forma de dosagem oral mais vantajosa, em cujo caso veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Se desejado, comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou com revestimento entérico por técnicas comuns. Para parenterais, o veículo compreenderá geralmente água estéril, e outros ingredientes, por exemplo, para finalidades tais como auxiliar na solubilidade ou para preservação, podem ser incluídos. Suspensões injetáveis também podem ser pre-

paradas, em cujo caso veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e semelhantes podem ser empregados. As composições farmacêuticas aqui contidas conterão, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pós, injeção, colher de chá, e semelhantes, uma quantidade do ingrediente ativo necessária para liberar uma dose eficaz como descrito acima.

5 As composições farmacêuticas aqui contidas conterão, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá e semelhantes, de cerca de 0,01-500 mg e podem ser dadas em uma dosagem de cerca de 0,05-500 mg/kg/dia, preferivelmente de cerca de 0,05-10 mg/kg/dia, mais preferivelmente de cerca de 0,1-5,0 mg/kg/dia, ou qualquer variação dentro disso. As dosagens, entretanto, podem ser alteradas dependendo da necessidade dos pacientes, da severidade da condição sendo tratada, e do composto sendo empregado. O uso tanto de administração diária como dosagem pós-periódica pode ser empregado.

15 Preferivelmente essas composições estão em formas de dosagem unitária tal como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parenterais estéreis, aerossol de dose medida, ou *sprays* líquidos, gotas, ampolas, dispositivos de auto-injeção ou supositórios; para administração oral, intranasal, sublingual ou retal, ou para administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada em uma forma adequada para administração semanal ou mensal; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, tal como sal decanoato, pode ser adaptado para fornecer uma preparação de depósito para injeção intramuscular. Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo, ingredientes para comprimidos convencionais tal como amido, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato dicálcico, ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma pré-formulação sólida que contém uma mistura homogênea de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável desse. Quando se refere a essas composições de pré-formulação como homogêneas, pretende-se dizer que o ingrediente ativo es-

20

25

30

tá disperso igualmente por toda a composição para que a composição possa ser facilmente subdivida em formas de dosagem igualmente eficazes, tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Essa composição de pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito

5 acima contendo de 0,1 a 500 mg do ingrediente ativo da presente invenção. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou compostos de outra maneira para fornecer uma forma de dosagem que oferece a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interno e um externo, o último sendo na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes

10 podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto para o duodeno ou tenha sua liberação retardada. Vários de materiais podem ser usados para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais

15 incluindo vários ácidos poliméricos com tais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais as novas composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração oralmente ou por injeção incluem, soluções aquosas, xaropes adequadamente flavorizados, sus-

20 pensões aquosas ou oleosas, e emulsões flavorizadas com óleos comestíveis tal como óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, assim como elixires e veículos farmacêuticos similares. Agentes dispersantes e de suspensão adequados para suspensões aquosas incluem gomas naturais tal como tragacanto, acácia, alginato, dex-

25 trano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinil-pirrolidona ou gelatina.

O método de tratar distúrbios ou condições moduladas pelo receptor de andrógeno descrito na presente invenção também pode ser realizado usando uma composição farmacêutica que compreende qualquer um

30 dos compostos definidos aqui e um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode conter entre cerca de 0,01 mg e 500 mg, preferivelmente cerca de 1 a 100 mg, do composto, e pode ser constituída em

qualquer forma adequada para o modo de administração selecionado. Veículos incluem excipientes farmacêuticos necessários e inertes, incluindo, mas não limitados a, aglutinantes, agentes de suspensão, lubrificantes, flavorizantes, adoçantes, conservantes, corantes, e revestimentos. Composições adequadas para administração oral incluem formas sólidas, tais como 5 pílulas, comprimidos, caplets, cápsulas (cada um incluindo formulações de liberação imediata, liberação retardada e de liberação sustentada), grânulos, e pós e formas líquidas, tais como soluções, xaropes, elixires, emulsões, e suspensões. Formas úteis para administração parenteral incluem soluções 10 estéreis, emulsões e suspensões.

Vantajosamente, compostos da presente invenção podem ser administrados em uma única dose diária, ou a dose diária total pode ser administrada em doses divididas de dois, três ou quatro vezes ao dia. Além disso, compostos da presente invenção podem ser administrados na forma 15 intranasal através do uso tópico de veículos intranasais adequados, ou através de emplastos transdérmicos bem conhecidos daqueles versados na técnica. Para ser administrada na forma de um sistema de liberação transdérmico, a administração da dosagem será, logicamente, contínua ao invés de intermitente durante todo o regime de dosagem,

20 Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente ativo do fármaco pode ser combinado com um veículo inerte farmacêuticamente aceitável atóxico tal como etanol, glicerol, água e semelhantes. Além disso, quando desejado ou necessário, aglutinantes adequados, lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes corantes 25 também podem ser incorporados à mistura. Aglutinantes adequados incluem, sem limitação, amido, gelatina, açúcares naturais, tal como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais ou sintéticas tal como acácia, tragacanto ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, e semelhantes. 30 Desintegrantes incluem, sem limitação amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma xantana e semelhantes.

As formas líquidas em agentes de suspensão ou dispersão ade-

quadamente flavorizados tais como as gomas sintéticas e naturais, por exemplo, tragacanto, acácia, metil-celulose e semelhantes. Para administração parenteral, suspensões e soluções estéreis são desejadas. Preparações isotônicas que geralmente contêm conservantes adequados são empregadas quando administração intravenosa é desejada.

O composto da presente invenção também pode ser administrado na forma de sistemas de liberação de lipossomo, tal como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, ou vesículas multilamelares. Lipossomos podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolipídios, tal como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Compostos da presente invenção também podem ser liberados pelo uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas de composto são acopladas. Os compostos da presente invenção também podem ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de fármacos direcionáveis. Tais polímeros também podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poliidroxi-propilmetacrilamida-fenol, poliidroxi-etilaspartamida-fenol, ou polietil eno-xidopoli-lisina substituído com resíduo de palmitoila. Além disso. Os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis em obter liberação controlada de um fármaco, por exemplo ácido polilático, caprolactona de poli-epsilona, ácido poliidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, poli-dipiranos, policianoacrilatos e copolímeros em bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

Compostos dessa invenção podem ser administrados em qualquer uma das composições anteriores e de acordo com regimes de dosagem estabelecidos na técnica sempre que o tratamento de distúrbios ou condições moduladas pelo receptor de andrógeno for necessário.

A dosagem diária dos produtos pode ser alterada por uma ampla faixa de 0,01 a 500 mg por ser humano adulto por dia. Para administração oral, as composições são preferivelmente fornecidas na forma de comprimidos contendo 0,01; 0,05; 0,1; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 10,0; 15,0; 25,0; 50,0; 100; 150; 200; 250 e 500 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sin-

tomático da dosagem ao paciente tratado. Uma quantidade eficaz do fármaco é geralmente fornecida em um nível de dosagem de cerca de 0,01 mg/kg até cerca de 500 mg/kg de peso corporal por dia. Preferivelmente, a faixa é de cerca de 0,5 até cerca de 10,0 mg/kg de peso corporal por dia, o mais preferivelmente, de cerca de 0,1 até cerca de 5,0 mg/kg de peso corporal por dia. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia.

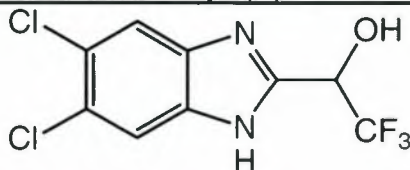
Dosagens ótimas a ser administradas podem ser facilmente determinadas por aqueles versados na técnica, e variará com o composto particular usado, o modo de administração, a força da preparação, e o avanço da condição de doença. Além disso, fatores associados com o paciente particular sendo tratado, incluindo a idade do paciente, peso, doença e tempo de administração resultarão na necessidade de ajustar dosagens.

Os seguintes Exemplos são descritos para auxiliar no entendimento da invenção, e não são pretendidos e não devem ser considerados por limitar de nenhuma forma a invenção descrita nas reivindicações que seguem posteriormente.

Nos Exemplos que seguem, alguns produtos de síntese são listados como tendo sido isolados como um resíduo. Será entendido por um versado na técnica que o termo "resíduo" não limita o estado físico no qual o produto foi isolado e pode incluir, por exemplo, um sólido, um óleo, uma espuma, uma goma, um xarope, e semelhantes.

### Exemplo 1

#### 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluór-etanol

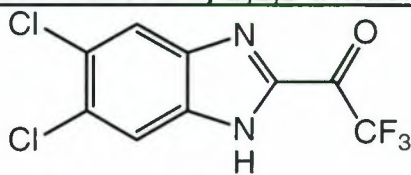


Um frasco de 1L com quatro gargalos equipado com um controlador de termopar, um agitador mecânico suspenso, um condensador e um adaptador de entrada/saída de nitrogênio foi carregado com 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina (71,3 g, 0,403 mol), ácido trifluorolático (87,0 g, 0,604 mol) e HCl 4N (340 mL). A mistura de reação foi aquecida por 18 h em refluxo

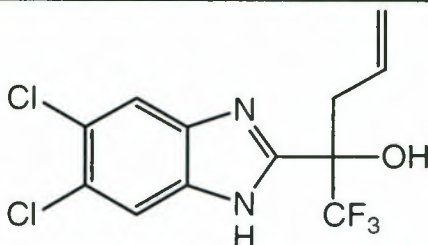
(100°C). A solução resultante foi resfriada para temperatura ambiente e então diluída com EtOAc (1 L) e H<sub>2</sub>O (1L). A solução foi lentamente tratada com NaHCO<sub>3</sub> (500 g) até pH 8-9. Após ter cessado a efervescência, as fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 1L). A fase orgânica combinada foi lavada com H<sub>2</sub>O (1 L) e solução salina saturada (1 L); seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada até secar para produzir um resíduo bruto. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando SiO<sub>2</sub> (2 kg) e EtOAc 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 L) e EtOAc 20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 L) e o produto seco *in vacuo* por 18h a 60°C para se obter o composto do título como um sólido amarronzado.

### Exemplo 2

#### 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona



Um frasco de 3 L com quatro gargalos equipado com um controlador de termopar, um agitador mecânico suspenso, um funil de adição e um adaptador de entrada/saída de nitrogênio foi carregado com 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanol (91,0 g, 0,32 mol), 4-metóxi-TEMPO (14,3 g, 0,077 mol), e KBr (4 g, 0,0336 mol) em THF (900 mL). A solução marrom homogênea foi agitada por 15 min com resfriamento para -10°C. Após o resfriamento, NaOCl (670 mL) foi adicionado gota a gota durante um período de ½h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (1,5 L) e H<sub>2</sub>O (1,5 L). Quando a efervescência cessou, as fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 L). A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada (2 L); seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada até secar para produzir um resíduo bruto. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia instantânea usando SiO<sub>2</sub> (1 kg) e EtOAc 40%/hexanos (24 L) e o produto seco *in vacuo* por 18 h a 50°C para se obter 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona como um sólido amarelo.

**Exemplo 3****2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-pent-4-en-2-ol (nº 1)**

1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (1,41 g; 4,99 mmols), brometo de alila (0,85 mL; 10,05 mmols) e índio (1,15 g; 10,05 mmols) foram suspensos em THF (50 mL) e HCl 0,01 M (150 mL) e agitados vigorosamente durante 18 horas. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada (50 mL) e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O óleo bruto marrom resultante foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 20%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido castanho.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,79 (s, 2H), δ 5,59 (m, 1H), δ 5,17 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), δ 5,07 (d, *J* = 11 Hz, 1H), δ 3,13 (dd, *J* = 6,8, 14,3 Hz, 1H), δ 2,88 (dd, *J* = 7,2, 14,3 Hz, 1H)

MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 325,11

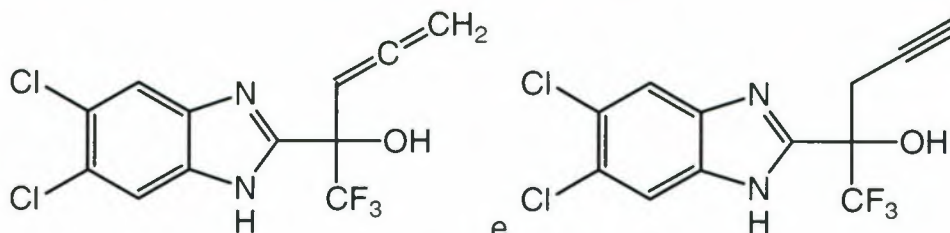
MS medido: 325, 327 (M+H); 323, 325 (M-1).

Enantiômero-(+) de 2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-pent-4-en-2-ol (nº 23) e (-)-Enantiômero de 2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-pent-4-en-2-ol (nº 24)

Uma porção do produto preparado de acordo com o procedimento descrito acima foi dissolvida em isopropanol 20%/hexano e cromatografada usando uma coluna ChiralPak AD 5x50 cm (taxa de fluxo 70 mL/min, fase móvel isopropanol 10%/hexano) com o enantiômero (+) (nº 23) eluindo primeiro seguido pelo enantiômero (-) (nº 24). Dados de <sup>1</sup>H RMN e Espectro de Massa para os dois compostos isolados foram idênticos ao do Composto nº 1 isolado acima.

**Exemplo 4**

2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-penta-3,4-dien-2-ol (n° 3) e 2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-pent-4-in-2-ol (n° 2)



5                    1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (1,42 g; 5,03 mmols), brometo de propargil (80% em tolueno; 1,10 mL; 15,4 mmols) e índio (1,56 g; 13,6 mmols) foram suspensos em THF (50 mL) e HCl 0,01 M (150 mL) e agitados vigorosamente durante 18 horas. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada (50 mL) e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O óleo marrom bruto resultante era uma mistura de 2-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-penta-3,4-dien-2-ol e 2-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-pent-4-in-2-ol que foi purificada por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 20%/hexanos).

15                    2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-penta-3,4-dien-2-ol foi isolado como um sólido amarelo-claro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,82(s, 2H), δ 5,93 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), δ 5,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H)

MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 323,10

20                    MS medido: 323, 325 (M+H); 321, 323 (M-1).

2-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-pent-4-in-2-ol foi isolado como um sólido amarelo-alaranjado.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,82 (s, 2H), δ 3,35 (dd, *J* = 2,6, 16,8 Hz, 1H), δ 3,11 (dd, *J* = 2,6, 17,0 Hz, 1H), δ 5,59 (m, 1H), δ 2,18 (s, 1H)

25                    MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 323,10

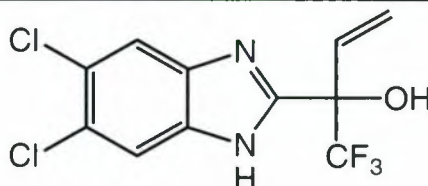
MDS medido: 323, 325 (M+H); 321, 323 (M-1).

Enantiômero (+) de 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-penta-3,4-dien-2-ol (nº 31) e Enantiômero (-) de 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-penta-3,4-dien-2-ol (nº 32)

5 Uma porção do produto do Composto nº 2 isolado preparada de acordo com o procedimento descrito acima foi dissolvida em etanol 20%/heptano e cromatografada usando uma coluna ChiralPak AD 5x50 cm (taxa de fluxo 70 ml/min, fase móvel etanol 20%/heptano) com o enantiômero (+) (nº 31) eluindo primeiro seguido pelo enantiômero (-) (nº 32). Dados de <sup>1</sup>H RMN e Espectro de Massa para os dois compostos isolados foram idênticos ao do Composto nº 2 isolado acima.

### Exemplo 5

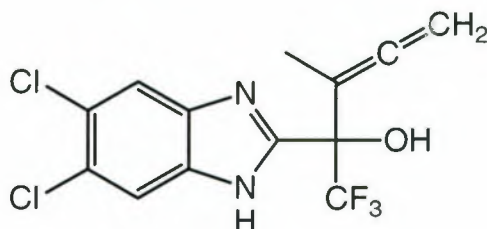
2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ol (nº 4)



15 A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (326 mg) em THF (10 mL) -78°C foi adicionado brometo de vinil magnésio (2,42 mL de 1,0 M em THF) gota a gota. A mistura resultante foi então agitada em 0°C por duas horas. A mistura resultante foi esfriada rapidamente com H<sub>2</sub>O e HCl 1N, extraída com EtOAc, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+ e eluição com EtOAc 10%-  
20 40%/hexanos para se obter uma goma amarela. A goma amarela foi dissolvida em uma quantidade mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e triturada com hexanos para se obter o composto do título como um sólido amarelo-claro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 13,03 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,54 (dd, 1H, J = 10,8, 17,2 Hz), 5,71 (d, 1H, J =  
25 17,2 Hz), 5,59 (d, 1H, J = 10,8 Hz)

MS (M-1) = 309.

**Exemplo 6****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-3-metil-pent-3,4-dien-2-ol (nº 6)**

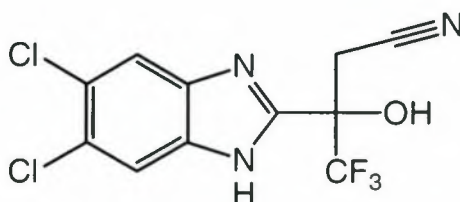
1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (0,61 g; 2,2 mmols), 1-bromo-2-butino (1,7 mL; 18,8 mmols) e índio (2,49 g; 21,7 mmols) foram suspensos em THF (10 mL) e HCl 0,045 M (20 mL) e agitados vigorosamente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (60 mL) e acetato de etila (40 mL), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada (50 mL) e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 20%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido esbranquiçado.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (s, 2H), δ 5,08 (m, 2H), δ 1,88 (s, 3H)

MS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 337,12

MS medido: 337, 339 (M+H); 335, 337 (M-1).

Composto nº 33 (também conhecido como 2-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-yl)-1,1,1-triflúor-hex-4-in-2-ol) foi preparado como um subproduto secundário da reação acima descrita e isolado como um resíduo.

**Exemplo 7****3-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-4,4,4-triflúor-3-hidroxitritonitrila (nº 7)**

A uma solução de acetonitrila seca (0,4 mL) em THF (10 mL) a -78°C foi adicionado n-BuLi (2,9 mL de 2,5 M em hexanos). A mistura resul-

tante foi agitada por 45 min a  $-78^{\circ}\text{C}$ . À solução foi então adicionada uma solução de 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (930 mg) em THF (5 mL). A mistura resultante foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  por uma hora. A reação foi extinta com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq) e a mistura resultante foi extraída com EtO-

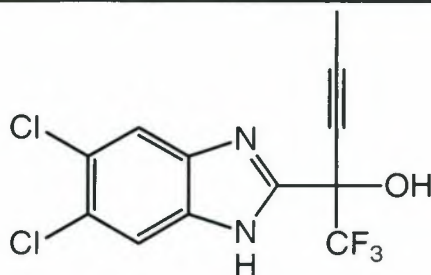
5 Ac. Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada e secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O material bruto resultante foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ ; acetato de etila 0-15%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido amarelo.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  13,31 (br, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,59 (ABq, 2H,  $J_{\text{AB}} = 16,9$  Hz,  $\Delta_{\text{V AB}} = 59$  Hz).

10

### Exemplo 8

#### 2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-pent-3-in-2-ol (n° 8)



A 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (535 mg) em THF (10 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  foi adicionado brometo de 1-propinil magnésio (8 mL de 0,5 M em THF) gota a gota. A mistura resultante foi então agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  por 3 h. A reação foi extinta com  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{HCl}$  1 N, extraída com EtOAc, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+ e eluição com EtOAc 10%-40%/hexanos para se obter um sólido

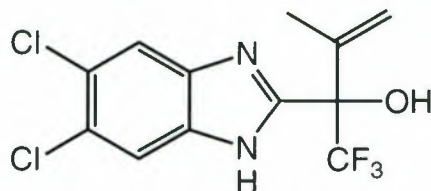
15

20 amarelo. O sólido amarelo foi dissolvido em uma quantidade mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e triturado com hexanos para se obter o composto do título como um sólido branco.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  13,10 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 1,97 (s, 3H).

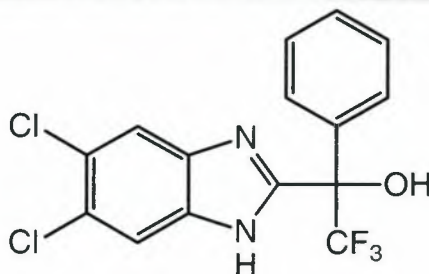
25

MS (M-1) = 321,1

**Exemplo 9****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-3-metil-but-3-en-2-ol****(n° 9)**

A 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona  
 5 (793 mg) em THF (5 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  foi adicionado brometo de isopropenil  
 magnésio (12,3 mL de 0,5 M em THF) gota a gota. A mistura resultante foi  
 então agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  por 5 h. A reação foi extinta com  $\text{H}_2\text{O}$  e HCl 1 N, extraí-  
 da com EtOAc, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada até um resíduo. O  
 resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage  
 10 40s+ e eluição com EtOAc 10%-40%/hexanos para se obter uma goma la-  
 ranja. A goma laranja foi dissolvida em uma quantidade mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  
 triturada com hexanos para se obter o composto do título como um sólido  
 cor de pêssego.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOD}$ ):  $\delta$  7,75 (br, 2H), 5,42 (s, 1H), 5,31  
 15 (s, 1H), 1,81 (s, 3H), prótons de NH e OH não foram observados.

**Exemplo 10****1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-1-fenil-etanol (n° 10)**

A 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona  
 (595 mg) em THF (5 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  foi adicionado brometo de fenil magnésio  
 20 (4,6 mL de 1 M em THF) gota a gota. A mistura resultante foi então agitada a  
 $0^{\circ}\text{C}$  por 4 h. A reação foi resfriada bruscamente com  $\text{H}_2\text{O}$  e HCl 1 N, extraída  
 com EtOAc, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada até um resíduo. O re-  
 síduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+  
 e eluição com EtOAc 10%-40%/hexanos para se obter um sólido amarelo. O

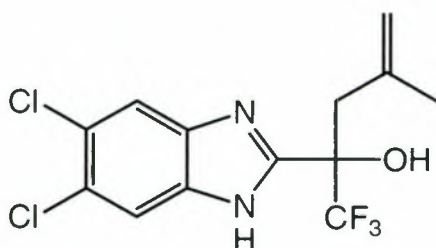
sólido amarelo foi dissolvido em uma quantidade mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e triturado com hexanos para se obter o composto do título como um sólido castanho.

MS calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 360,00, encontrada: 361

5 (M+1).

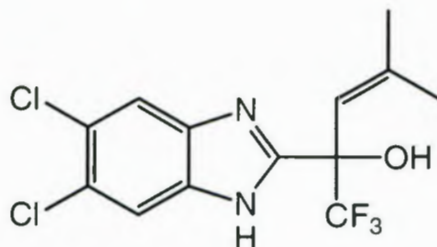
**Exemplo 11**

**2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluor-4-metil-pent-4-en-2-ol**  
**(nº 13)**



A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluor-etanona  
10 (609 mg) em THF (4 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (12 mL) em temperatura ambiente foi adicionado 3-bromo-2-metil-propeno (0,31 mL), seguido por pó de índio (279 mg, -100 mesh). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura resultante foi filtrada através de uma "cama" de Celite®, enxaguada com EtOAc, as camadas separadas, a camada aquosa extraída  
15 com EtOAc, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+ e eluição com EtOAc 10%-40%/hexanos para se obter uma goma laranja. A goma laranja foi dissolvida em uma quantidade mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e triturada com hexanos para se obter o composto do título como um sólido  
20 laranja.

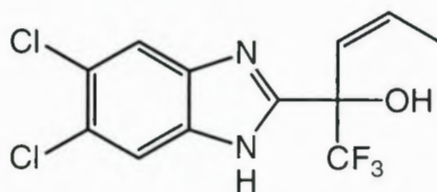
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  7,78 (br, 1H), 7,69 (br, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,98 (ABq, 2H,  $J_{\text{AB}} = 14,3$  Hz,  $\Delta_{\text{V AB}} = 120,4$  Hz), 1,54 (s, 3H), prótons de NH e OH não foram observados.

**Exemplo 12****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-4-metil-pent-3-en-2-ol****(n° 14)**

- A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (565 mg) em THF (5 mL) a 0°C foi adicionado reagente de Grignard, que tinha sido recentemente preparado a partir de 1-bromo-2-metil-propeno (0,51 mL), um pequeno floco de iodo e pó de magnésio (146 mg) em THF (5 mL). A mistura resultante foi então agitada em temperatura ambiente por 3 h. A reação foi extinta com NH<sub>4</sub>Cl (aq sat.), filtrada através de uma "cama" de Celite<sup>®</sup>, enxaguada com EtOAc, as camadas foram separadas, a camada aquosa extraída com EtOAc, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+ e eluição com EtOAc 10%-40%/hexanos para se obter um sólido amarelo. O sólido amarelo foi dissolvido em uma quantidade mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e triturado com hexanos para se obter o composto do título como um sólido amarelo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 7,73 (br, 2H), 5,91 (s, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), prótons de NH e OH não foram observados.

MS (M+1) = 339,0

20 **Exemplo 13****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-*cis*-pent-3-en-2-ol** (n°**15)**

A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (510 mg) em THF (5 mL) a 0°C foi adicionado reagente de Grignard, que ti-

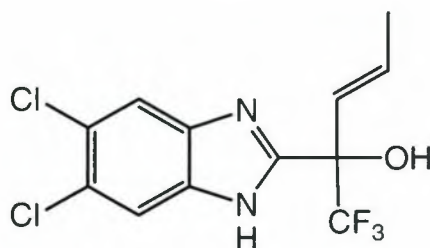
nha sido recentemente preparado a partir de *cis*-1-bromo-1-propeno (1,07 mL), um pequeno floco de iodo e pó de magnésio (306 mg) em THF (5 mL). A mistura resultante foi então agitada em temperatura ambiente por 3 h. A reação foi extinta com NH<sub>4</sub>Cl (aq sat.), filtrada através de uma “cama” de Celite<sup>®</sup>, enxaguada com EtOAc, as camadas foram separadas, a camada aquosa extraída com EtOAc, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+ e eluição com EtOAc 10%-40%/hexanos para se obter um sólido amarelo. O sólido amarelo foi dissolvido em uma quantidade mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e triturado com hexanos para se obter o composto do título como um sólido amarelo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 7,77 (br, 1H), 7,72 (br, 1H), 6,07-6,12 (m, 1H), 6,01-6,05 (m, 1H), 1,52 (dd, 3H, *J* = 1,2, 6.9 Hz), prótons de NH e OH não foram observados.

MS (M+1) = 325,1

#### Exemplo 14

#### 2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-*trans*-pent-3-en-2-ol (n<sup>o</sup> 16)



A 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (636 mg) em THF (5 mL) a 0°C foi adicionado reagente de Grignard, que tinha sido recentemente preparado a partir de *trans*-1-bromo-1-propeno (1,35 mL), um pequeno floco de iodo e pó de magnésio (382 mg) em THF (5 mL). A mistura resultante foi então agitada em temperatura ambiente por 3 h. A reação foi extinta com NH<sub>4</sub>Cl (aq sat.), filtrada através de uma “cama” de Celite<sup>®</sup>, enxaguada com EtOAc, as camadas foram separadas, a camada aquosa extraída com EtOAc, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+ e eluição com EtOAc 10%-40%/hexanos para se

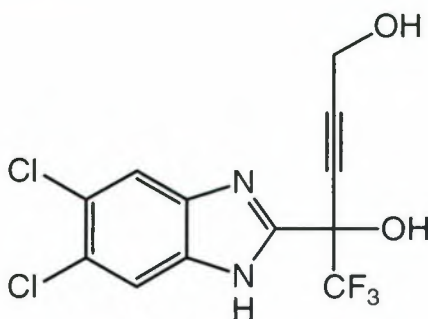
obter um sólido amarelo. O sólido amarelo foi dissolvido em uma quantidade mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e triturado com hexanos para se obter o composto do título como um sólido amarelo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  7,79 (br, 1H), 7,71 (br, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,11-6,13 (m, 1H), 1,82 (d aparente, 3H,  $J = 4,9$  Hz), prótons de NH e OH não foram observados.

MS ( $M+1$ ) = 325,1.

### Exemplo 15

#### 4-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-5,5,5-trifluór-pent-2-ino-1,4-diol (nº 17)



A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluór-etanona (3,2 g) em THF (40 mL) a  $0^\circ\text{C}$  foi adicionado reagente de lítio que tinha sido recentemente preparado a partir de tetraidropiran-2-propinilóxi (1,6 mL) e n-BuLi (4,5 mL de 2,5 M em hexanos) em THF (20 mL) (agitado a  $-78^\circ\text{C}$  por duas horas). A mistura resultante foi então agitada em temperatura ambiente por 3 h. A reação foi extinta com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq sat.), filtrada através de uma “cama” de Celite<sup>®</sup>, enxaguada com EtOAc, as camadas foram separadas, a camada aquosa extraída com EtOAc, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+ e eluição com EtOAc 5%-30%/hexanos para se obter um sólido laranja.

A uma solução de éter de THP (2,28 g, veja procedimento acima) em metanol (25 mL) foi adicionado monohidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (2,05 g) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi então extinta com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (aq), extraída com EtOAc e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+ e

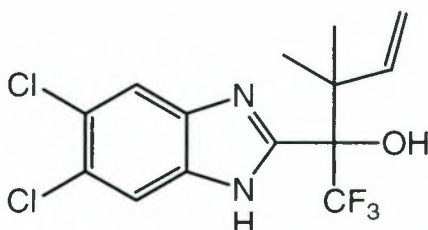
eluição com EtOAc 5%-35%/hexanos para se obter o composto do título como um sólido laranja.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  13,16 (br, 1H), 8,66 (br, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,46 (t, 1H,  $J = 6,1$  Hz), 4,23 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz)

5 MS ( $M+1$ ) = 339.

### Exemplo 16

#### 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-3,3-dimetil-pent-4-en-2-ol (nº 25)



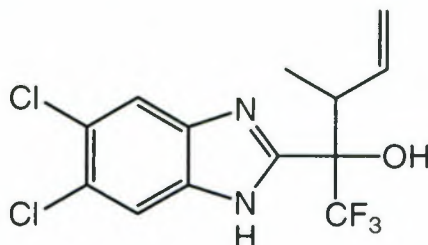
10 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (0,31 g; 1,09 mmol), brometo de 3,3-dimetilalila (90%; 1,40 mL; 10,8 mmols) e índio (1,26 g; 11,0 mmols) foram suspensos em THF (10 mL) e HCl 0,02 M (15 mL) e agitados vigorosamente durante 18 horas. A mistura de reação foi então diluída com água (60 mL) e acetato de etila (40 mL), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL).

15 Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada (50 mL) e secos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  para se obter um óleo bruto. O óleo bruto foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ ; acetato de etila 20%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido esbranquiçado.

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7,88 (s, 2H), 6,18 (dd, 1H,  $J = 1,3, 10,9$  Hz), 5,14 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H)

MS calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 353,17

MS medido: 353, 355 ( $M+H$ ); 351, 353 ( $M-1$ ).

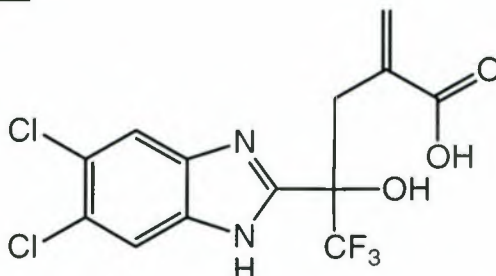
**Exemplo 17****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-3-metil-pent-4-en-2-ol****(nº 26)**

5 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (0,31 g; 1,09 mmol), brometo de crotila (1,2 mL; 11,8 mmols) e índio (1,26 g; 11,0 mmols) foram suspensos em THF (10 mL) e HCl 0,02 M (15 mL) e agitados vigorosamente durante 18 horas. A mistura de reação foi então diluída com água (60 mL) e acetato de etila (40 mL), as camadas foram separadas e então a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extra-

10 tos combinados foram lavados com solução salina saturada (50 mL) e secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para se obter um óleo bruto. O óleo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 20%/hexanos) para se obter o composto do título como uma mistura 2:1 de diastereômeros como um sólido esbranquiçado.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,88 (s, 2H), (Mistura de diastereômeros) δ 5,92 e δ 5,78 (m, 1H), (Mistura de diastereômeros) δ 5,26 e δ 4,99 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), (Mistura de diastereômeros) δ 5,17 e δ 4,92 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), (Mistura de diastereômeros) δ 3,26 e δ 3,18 (m, 1H), (Mistura de diastereômeros) δ 1,16 e δ ,86 (d, *J* = 6,9Hz, 3H)

20 MS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 339,14  
MS medido: 339, 341 (M+H); 337, 339 (M-1)

**Exemplo 18****Ácido 2-[2-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3,3,3-triflúor-2-hidróxi-propil]-acrílico (nº 27)**

5 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (0,30 g; 1,05 mmol), ácido 2-(bromometil) acrílico (1,80 g; 10,9 mmols) e índio (1,23 g; 10,7 mmols) foram suspensos em THF (10 mL) e HCl 0,02 M (15 mL) e agitados vigorosamente durante 18 horas. A mistura de reação foi então diluída com água (60 mL) e acetato de etila (40 mL), as camadas foram separadas e então a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada (50 mL) e secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para se obter um material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 50%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido esbranquiçado.

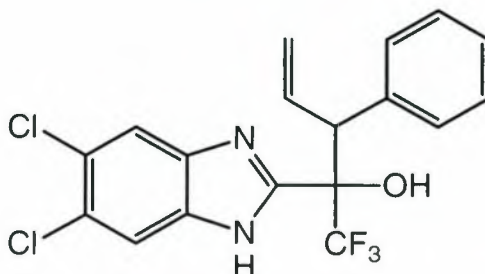
15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,78 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,75 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H)

MS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 369,12

MS medido: 369, 371 (M+H); 367, 369 (M-1).

**Exemplo 19****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-3-fenil-pent-4-en-2-ol (nº 28)**

20



1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (0,30 g; 1,04 mmol), brometo de cinamila (1,6 mL; 10,5 mmols) e índio (1,22 g;

10,7 mmols) foram suspensos em THF (10 mL) e HCl 0,02 M (15 mL) e agitados vigorosamente durante 18 horas. A mistura de reação foi então diluída com água (60 mL) e acetato de etila (40 mL), as camadas foram separadas e então a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os

5 extratos combinados foram lavados com solução salina saturada (50 mL) e secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para se obter um material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 20%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido esbranquiçado.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 10,63 (br s, 1H), 7,77 (s, 1H),

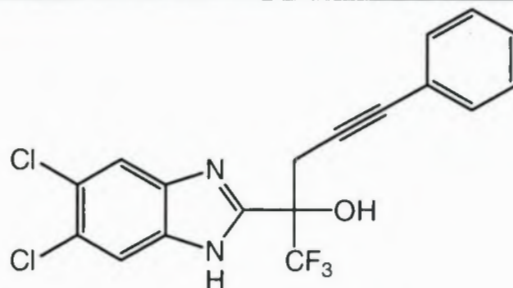
10 7,55 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,47 (dd, *J* = 10,0, 18,7 Hz, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,24 (dd, *J* = 1.5, 10,2 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H)

MS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 401,21

MS medido: 401, 403 (M+H); 399, 401 (M-1).

### Exemplo 20

15 **2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-5-fenil-pent-4-in-2-ol (n<sup>o</sup> 34)**



2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-pent-4-in-2-ol (0,27 g; 0,83 mmol), iodobenzeno (0,14 ml; 1,3 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paládio (31,7 mg; 0,045 mmol), iodeto de cobre (17,8 mg; 0,093 mmol) e trietilamina (0,25 mL; 1,8 mmol) foram suspensos em THF (5 mL) e

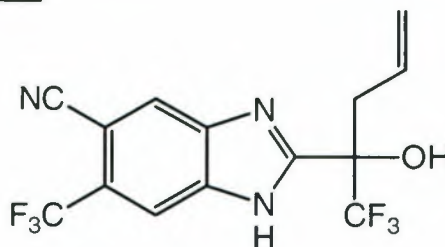
20 a mistura resultante agitada vigorosamente durante a noite. A mistura de reação foi então concentrada *in vacuo* e o óleo marrom bruto resultante foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; éter 50%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para se obter o composto do título como um sólido laranja-amarelado.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,90(s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,29 (m,

25 3H), 7,21 (m, 2H), 3,54 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3,33 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H)

MS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 399,19

MS medido: 399, 401 (M+H); 397, 399 (M-1).

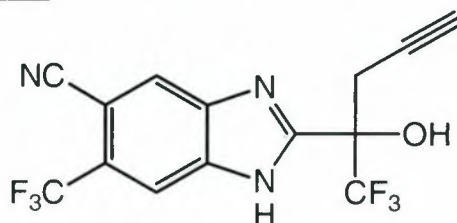
**Exemplo 21****2-(1-Hidróxi-1-trifluorometil-but-3-enil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrila (nº 38)**

5 2-(2,2,2-Trifluór-acetil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrila (0,31 g; 0,95 mmol), brometo de alila (0,82 mL; 9,5 mmols) e índio (1,09 g; 9,5 mmols) foram suspensos em THF (12 mL) e HCl 0,03 M (10 mL) e agitados vigorosamente durante a noite. A mistura de reação foi então diluída com água (60 mL) e acetato de etila (40 mL), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada (50 mL) e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para se obter um material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 20%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido esbranquiçado.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,17 (dd, *J* = 7,1, 14,3 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 7,2, 14,3 Hz, 1H)

MS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O: 349,23

MS medido: 350 (M+H); 348 (M-1).

**Exemplo 22****2-(1-Hidróxi-1-trifluorometil-but-3-inil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrila (nº 39)**

20 2-(2,2,2-Trifluór-acetil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrila (0,31 g; 0,94 mmol), brometo de propargil (80% em tolueno; 1,1 mL; 12,3 mmols) e índio (1,08 g; 9,5 mmols) foram suspensos em THF (12 mL) e

HCl 0,03 M (10 mL) e agitados vigorosamente durante a noite. A mistura de reação foi então diluída com água (60 mL) e acetato de etila (40 mL), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada (50 mL) e secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para se obter um material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 20%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido esbranquiçado.

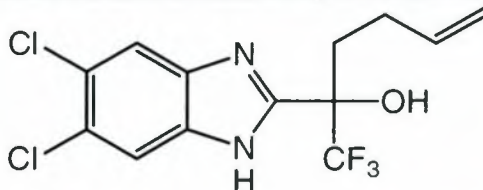
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,29 (s, 1H), δ 8,15 (s, 1H), 3,39 (dd, *J* = 2,6, 17,1 Hz, 1H), 3,15 (dd, *J* = 2,7, 17,1 Hz, 1H), 2,20 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H)

MS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O: 347,22

MS medido: 348 (M+H); 346 (M-1)

### Exemplo 23

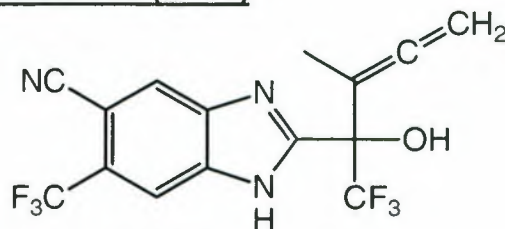
15 2-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-hex-5-en-2-ol (nº 40)



A 1-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-2,2,2-triflúor-etanona (595 mg) em THF (3 mL) a -78°C foi adicionado brometo de 3-butenil magnésio (7,8 mL de 0,5 M em THF) gota a gota. A mistura resultante foi então agitada em 0°C por 4 h. A reação foi extinta com H<sub>2</sub>O e HCl 1 N, extraída com EtOAc, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+ e eluição com EtOAc 10%-40%/hexanos para se obter um sólido amarelo. O sólido amarelo foi dissolvido em uma quantidade mínima de Et<sub>2</sub>O e triturado com hexanos para se obter o composto do título como um sólido castanho.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,95 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,53-5,81 (m, 1H), 4,89-5,00 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 1H), 1,99-2,23 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 1H)

MS (M+1) = 339,0

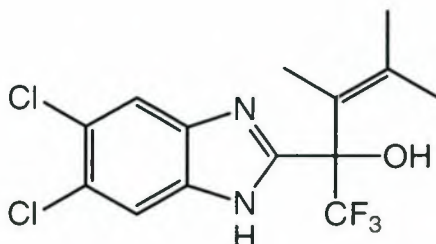
**Exemplo 24****2-(1-Hidróxi-2-metil-1-trifluorometil-buta-2,3-dienil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrila (nº 41)**

2-(2,2,2-Trifluór-acetil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrila (0,31 g; 0,94 mmol), 1-bromo-2-butino (0,85 mL; 9,4 mmols) e índio (1,09 g; 9,5 mmols) foram suspensos em THF (12 mL) e HCl 0,03 M (10 mL) e agitados vigorosamente durante a noite. A mistura de reação foi então diluída com água (60 mL) e acetato de etila (40 mL), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada (50 mL) e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para se obter um material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 20%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido branco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,00 (dd, *J* = 3,1, 6,2 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H)

MS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O: 361,24

MS medido: 362 (M+H); 360 (M-1)

**Exemplo 25****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluór-3,4-dimetil-pent-3-en-2-ol (nº 42)**

A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluór-etanona (577 mg) em THF (5 mL) a 0°C foi adicionado reagente de Grignard, que tinha sido recentemente preparado a partir de 2-bromo-3-metil-2-buteno (1,73 mL), um pequeno floco de iodo e pó de magnésio (347 mg) em THF (5 mL).

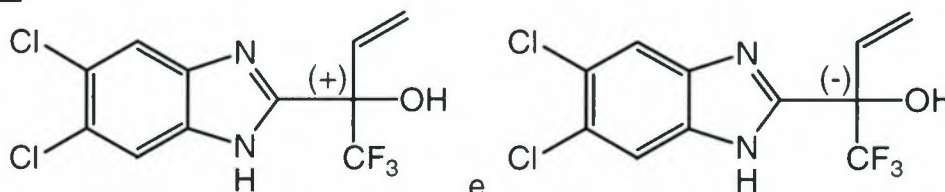
A mistura resultante foi então agitada em temperatura ambiente por 3 h. A reação foi extinta com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq sat.), filtrada através de uma "cama" de Celite<sup>®</sup>, enxaguada com EtOAc, as camadas foram separadas, a camada aquosa extraída com EtOAc, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+ e eluição com EtOAc 10%-40%/hexanos para se obter um sólido amarelo. O sólido amarelo foi dissolvido em uma quantidade mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e triturado com hexanos para se obter o composto do título como um sólido esbranquiçado.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOD}$ ):  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,77(s, 3H), 1,34 (s, 3H), prótons de NH e OH não foram observados.

MS (M+1) = 353,0

### Exemplo 26

(+)-2-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ol (n<sup>o</sup> 43) e (-)-2-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ol (n<sup>o</sup> 44)



O produto 2-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ol (285 mg) foi então separado nos enantiômeros (+) e (-) através de HPLC em Chiralpak AD (5 x 50 cm), usando isopropanol 7% em heptano como o eluente (70 ml/min).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  13,03 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,54 (dd, 1H,  $J = 10,8, 17,2$  Hz), 5,71 (d, 1H,  $J = 17,2$  Hz), 5,59 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz)

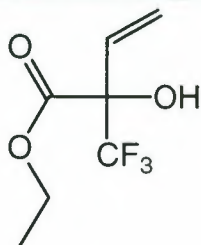
MS (M-1) = 309.

(+)-2-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ol (n<sup>o</sup> 43)

$[\alpha]_{\text{CHCl}_3} = + 105$  (c = 0,5 g/ 100 mL)

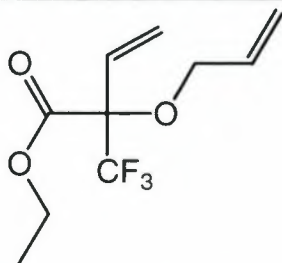
(-)-2-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ol (n<sup>o</sup> 44)

$[\alpha]_{\text{CHCl}_3} = - 108$  (c = 0,5 g/ 100 mL)

**Exemplo 27****Éster etílico de ácido 2-hidróxi-2-trifluorometil-but-3-enóico**

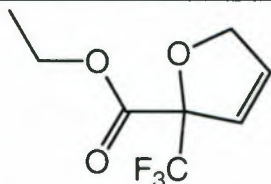
5 A uma solução de 3,3,3-trifluoropiruvato de etila (14,2 g) em THF (200 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  foi adicionado brometo de vinil magnésio (84 mL de 1M em THF) gota a gota através de um funil de adição. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante duas horas. A reação foi paralisada por derramar a mistura sobre gelo. À mistura resultante foi então adicionado HCl 2N, a mistura foi extraída com EtOAc e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após concentração, o material bruto resultante foi filtrado através de um

10 tampão de gel de sílica e enxaguado com  $\text{Et}_2\text{O}$  50%/hexanos. A mistura resultante foi concentrada para se obter o composto do título como um óleo dourado.

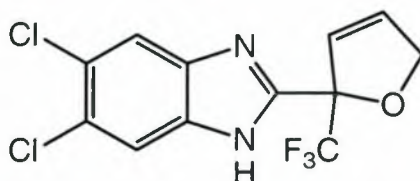
**Exemplo 28****Éster etílico de ácido 2-alilóxi-2-trifluorometil-but-3-enóico**

15 A uma solução de éster etílico de ácido 2-hidróxi-2-trifluorometil-but-3-enóico (3,6 g) em THF (100 mL) a  $0^{\circ}\text{C}$  foi adicionado hidreto de sódio (1,1 g de 60% em óleo), seguido pela adição de brometo de alila (2,3 mL) e iodeto de tetrabutil amônio (1,35 g). A mistura resultante foi então aquecida até o refluxo por 5 h. A reação foi cuidadosamente interrompida bruscamen-

20 te com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq), extraída com EtOAc e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após concentração, o material bruto resultante foi filtrado através de um tampão de gel de sílica e enxaguado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20%/hexanos, então concentrada para se obter o composto do título como um óleo amarelo.

**Exemplo 29****Éster etílico de ácido 2-trifluorometil-2,5-diidro-furan-2-carboxílico**

A uma solução de éster etílico de ácido 2-alilóxi-2-trifluorometil-but-3-enóico (2,15 g, veja acima) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) em temperatura ambiente foi adicionado o catalisador de Grubbs de 2ª geração (Aldrich) (67 mg). A mistura resultante foi agitada por 18 h em temperatura ambiente. A mistura de reação resultante foi então filtrada através de um tampão de Celite® e gel de sílica, enxaguada com EtOAc e então concentrada para se obter o composto do título como um óleo amarelo.

10 **Exemplo 30****5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-2,5-diidro-furan-2-il)-1H-benzoimidazol (nº 45)**

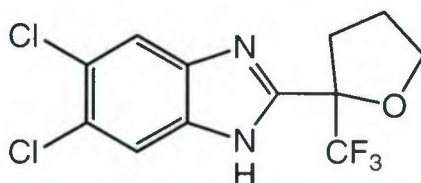
A 4,5-dicloro-1,2-diamina (1,56 g) em tolueno (10 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de dietil alumínio puro (0,55 mL) e a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e então agitada por uma hora. À pasta de cor púrpura resultante, a 0°C, foi adicionado éster etílico de ácido 2-trifluorometil-2,5-diidro-furan-2-carboxílico (464 mg). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por uma hora e então aquecida para 110°C por 20 horas. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com HCl 6N, diluída com EtOAc e lavada com HCl 6N. Os extratos orgânicos foram secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrados e concentrados para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com coluna Biotage 40s+ e eluição com EtOAc 10%-40%/hexanos para se obter uma goma laranja. A goma laranja foi dissolvida em uma quantidade mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e triturada com hexanos para se obter o composto do título como um pó branco.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  13,14 (s, 1H), 7,98 (br, 1H), 7,72 (br, 1H), 6,62 (d, 1H,  $J = 6,2$  Hz), 6,26 (d, 1H,  $J = 6,1$  Hz), 4,98 (s, 2H)

MS (M+1) = 323,0

### Exemplo 31

#### 5 5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-tetraidro-furan-2-il)-1H-benzoimidazol (n<sup>o</sup> 46)

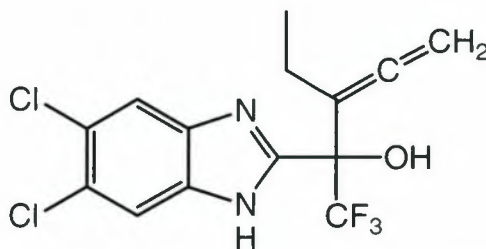


A 5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-2,5-diidro-furan-2-il)-1H-benzimidazol (95 mg) em metanol (5 mL) foi adicionado Ródio em alumina (32 mg). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de  $\text{H}_2$  através de um balão por 5 horas. A mistura de reação foi então filtrada através de uma "cama" de Celite<sup>®</sup>, enxaguada com  $\text{Et}_2\text{O}$  e concentrada para se obter o composto do título como um sólido castanho.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  13,12 (br, 1H), 7,92 (br, 1H), 7,74 (br, 1H), 4,09-4,14 (m, 2H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,07-2,13 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H)

### Exemplo 32

#### 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etil-1,1,1-trifluór-penta-3,4-dien-2-ol (n<sup>o</sup> 62)



1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluór-etanona (2 g), 1-bromo-2-pentino (1,1 mL) e índio (983 mg) foram suspensos em THF (15 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (45 mL) e agitados vigorosamente durante a noite. A mistura de reação foi então diluída com água e acetato de etila, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada e secos com

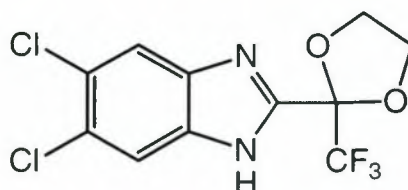
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para se obter um material bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 5-30%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido cor de pêssego.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,95 (br, 1H), 7,98 (br, 1H),  
5 7,80 (s, 1H), 7,70 (br, 1H), 5,12 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 1H), 1,66-1,79 (m,  
1H)

MS (M+H) = 351

### Exemplo 33

#### 5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzimidazol (nº 47)



10 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluór-etanona (1,14  
g; 4,02 mmols), 2-cloroetanol (0,83 mL; 12,4 mmols) e carbonato de potássio  
(1,68 g; 12,2 mmols) foram dissolvidos em DMF (18 mL). A mistura de rea-  
ção foi agitada por 18 h em temperatura ambiente, então diluída com acetato  
de etila (80 mL), lavada com água (50 mL) e solução salina saturada (2 x 50  
15 mL). Os extratos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados, concentrados até um  
sólido marrom-claro e o sólido marrom-claro purificado por cromatografia de  
coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 30%/hexanos) para se obter o composto do  
título como um sólido castanho.

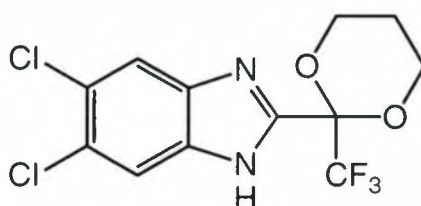
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,83 (s, 2H), δ 4,29 (m, 4H)

20 MS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 327,09

MS medido: 327, 329(M+1); 325, 327 (M-H).

### Exemplo 34

#### 5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxan-2-il)-1H-benzimidazol (nº 51)



1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluór-etanona (2,13 g; 7,51 mmols), 2-cloroetanol (1,90 mL; 22,7 mmols) e carbonato de potássio (3,13 g; 22,6 mmols) foram dissolvidos em DMF (14 mL). A mistura de reação foi agitada por 18 h em temperatura ambiente, então diluída com acetato de etila (100 mL), lavada com água (80 mL) e solução salina saturada (2 x 80 mL). Os extratos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados, concentrados até um sólido marrom-claro e o sólido marrom-claro purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 20%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido amarelo-claro.

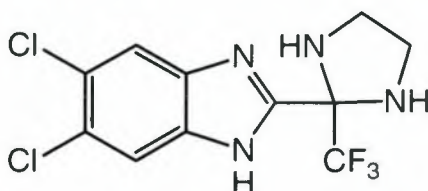
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,84 (s, 2H), δ 4,14 (m, 2H), δ 3,95 (m, 2H), δ 2,16 (m, 2H)

MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 341,11

MS medido: 341, 343 (M+1); 339, 341 (M-H).

### Exemplo 35

#### 15 5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-imidazolidin-2-il)-1*H*-benzimidazol (nº 60)



1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluór-etanona (1,02 g; 3,61 mmols), etileno diamina (0,74 mL; 11,04 mmols) e monoidrato de ácido para-toluenossulfônico (0,12 g; 603 mmols) foram suspensos em tolueno (80 mL), então aquecidos até refluxo com um “trap” Dean-Stark por 3 horas. Após 3 horas, etileno diamina (0,74 mL; 11,04 mmols) foi adicionada à mistura de reação e a mistura de reação foi deixada refluir com o “trap” Dean-Stark por 18 h. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* até um resíduo bruto marrom. O resíduo bruto marrom foi dissolvido em acetato de etila (60 mL), lavado com água (3 x 50 mL) e solução salina saturada (50 mL), então seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O agente secante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado *in vacuo* até um óleo marrom bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 50%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido laranja-claro.

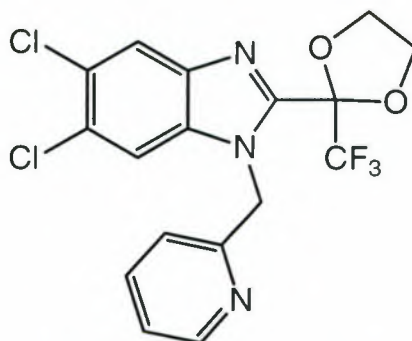
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7,80 (s, 2H),  $\delta$  3,32 (br s, 2H),  $\delta$  3,06 (m, 2H)

MS calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4$ : 325,12

MS medido: 325, 327 (M+1), 323, 325 (M-H).

5 **Exemplo 36**

**5,6-Dicloro-1-piridin-2-ilmetil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxin-2-il)-1H-benzimidazol (n° 48)**

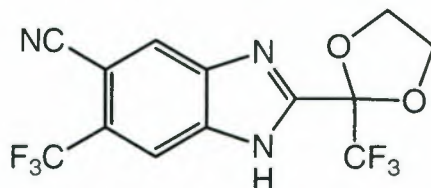


5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzimidazol (0,37 g; 1,1 mmol) foi dissolvido em DMF (6 mL), tratado com NaH 60% em óleo mineral (9,14 g; 3,5 mmols) e agitado sob uma atmosfera de nitrogênio por 20 minutos. Subseqüentemente, bromidrato de (bromometil)piridina (0,44 g; 1,7 mmol) foi adicionado à mistura de reação e agitado em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (25 mL) e éter de dietila (25 mL), lavada com água (30 mL) e solução salina saturada (3x30 mL), então seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O material bruto concentrado foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ ; acetato de etila 50%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido esbranquiçado.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8,42 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H),  $\delta$  7,96 (s, 1H),  $\delta$  7,70 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H),  $\delta$  7,67 (s, 1H),  $\delta$  7,24 (m, 1H),  $\delta$  7,05 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H),  $\delta$  5,67 (s, 2H),  $\delta$  4,19 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H),  $\delta$  3,95 (m, 2H)

MS calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 418,20

MS medido: 418, 420 (M+H).

**Exemplo 37****6-Trifluorometil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzimidazol-5-carbonitrila (n° 59)**

2-(2,2,2-Trifluor-acetil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrila (0,50 g; 1,5 mmol), foi dissolvido em DMF (4 mL), então tratado com 2-cloroetanol (0,35 mL; 5,2 mmols) e carbonato de potássio (0,73 g; 5,3 mmols). A mistura de reação foi então diluída com acetato de etila (40 mL) e éter dietílico (40 mL), lavada com água (50 mL) e solução salina saturada (3 x 30 mL), então seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A mistura de reação foi filtrada, concentrada para se obter um sólido marrom-claro, que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 100%) para se obter o composto do título como um sólido amarelo-claro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,31 (s, 1H), δ 8,17 (s, 1H), δ 4,36 (m, 2H), δ 4,30 (m, 1H)

MS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 351,20

MS medido: 352 (M+1), 350(M-H).

**Exemplo 38****Procedimento Geral para Alquilação de 5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzimidazol**

A uma suspensão de NaH (1,25 mmol) em DMF seco (5 mL) foi adicionada uma solução de 5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzimidazol (1,0 mmol) em DMF seco (5 mL). Após agitação da mistura de reação em temperatura ambiente por 30 min, o eletrófilo adequadamente substituído (1-10 eq) foi adicionado gota a gota através de uma seringa. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e então vertida sobre água (125 mL) com agitação rápida. O precipitado resultante foi coletado por filtração e purificado por cromatografia instantânea (SiO<sub>2</sub>, dcm) para se obter o produto.

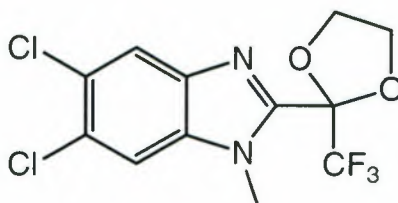
Após o procedimento geral descrito acima, os seguintes com-

postos da presente invenção foram preparados. Após o nome de cada composto está listado o eletrófilo adequadamente substituído usado na reação.

**Exemplo 39**

**5,6-Dicloro-1-metil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-**

5 **benzoimidazol (nº 52)**



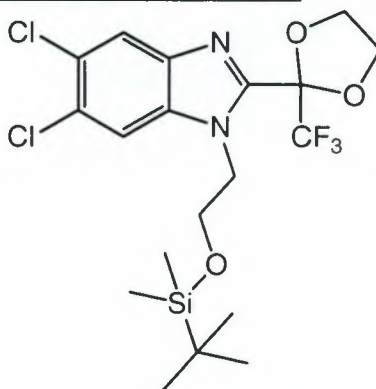
Eletrófilo: Iodeto de metila

Ms (m/z): 341 (MH<sup>+</sup>)

**Exemplo 40**

**1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-**

10 **[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzoimidazol (nº 58)**



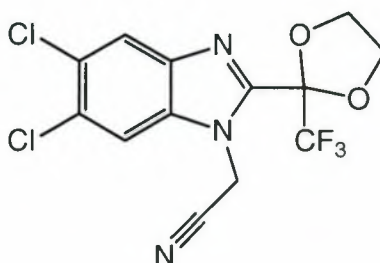
Eletrófilo: (2-Bromo-etóxi)-tert-butil-dimetil-silano.

Ms (m/z): 485 (MH<sup>+</sup>)

**Exemplo 41**

**[5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-benzoimidazol-1-il]-**

15 **acetonitrila (nº 53)**

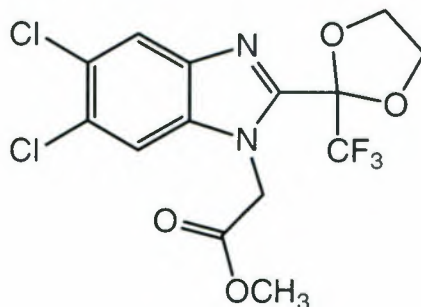


Eletrófilo: Bromoacetonitrila

Ms (m/z): 366 (MH<sup>+</sup>)

**Exemplo 42**

**Éster metílico de ácido [5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-benzoimidazol-1-il]-acético (nº 57)**



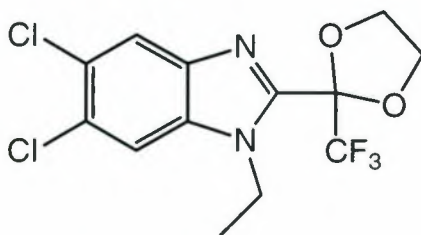
Eletrófilo: Iodoacetato de metila

5

Ms (m/z): 399 (MH<sup>+</sup>)

**Exemplo 43**

**5,6-Dicloro-1-etil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzoimidazol (nº 56)**



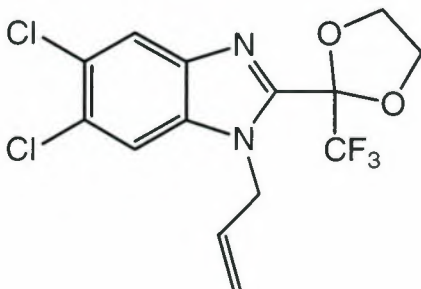
Eletrófilo: Iodeto de etila

10

Ms (m/z): 355 (MH<sup>+</sup>)

**Exemplo 44**

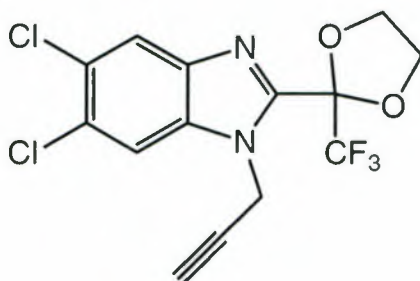
**1-Alil-5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzoimidazol (nº 55)**



Eletrófilo: Brometo de alila

15

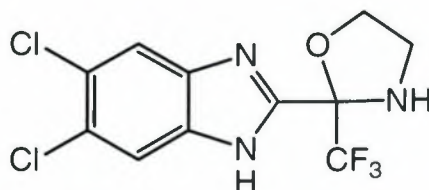
Ms (m/z): 367 (MH<sup>+</sup>)

**Exemplo 45****5,6-Dicloro-1-prop-2-ynil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzoimidazol (nº 54)**

Eletrófilo: Brometo de propargila

Ms (m/z): 365 (MH<sup>+</sup>)

5

**Exemplo 46****5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-oxazolidin-2-il)-1H-benzimidazol (nº 61)**

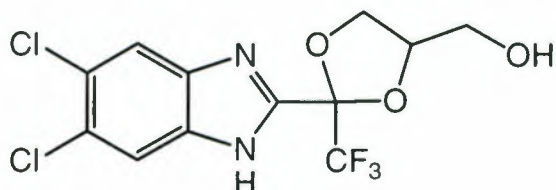
1-((5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluor-etanona (594 mg), bromidrato de 2-bromoetilamina (860 mg) e carbonato de potássio (871 mg) foram dissolvidos em DMF (5 mL). A mistura de reação foi agitada por 18 h em temperatura ambiente, então diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com água (50 mL) e solução salina saturada (2 x 20 mL). Os extratos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados, concentrados e purificados por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 40%/hexanos) para se obter o composto do título como um sólido amarelo.

15

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO): δ 13,19 (s, 1H), 8,01 (br, 1H), 7,72 (br, 1H), 8,01 (br, 1H), 4,50-4,54 (m, 1H), 4,17-4,21 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,39-3,41 (m, 1H), 3,03-3,08 (m, 1H)

MS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: 325,00, medido como: 326 (M+1).

20

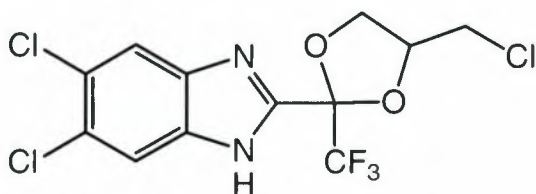
**Exemplo 47****[2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (n° 49)**

1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluór-etanona (503 mg), 3-cloro-1,2-propano-diol (393 mg) e carbonato de potássio (491 mg) foram dissolvidos em DMF (5 mL). A mistura de reação foi agitada por 18 h em temperatura ambiente, então diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com água (50 mL) e solução salina saturada (2 x 20 mL). Os extratos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados, concentrados e purificados por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 40%/hexanos), seguido pela lavagem do sólido com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos para se obter o composto do título como um sólido esbranquiçado.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO): δ 13,06 (br, 1H), 7,92 (br, 2H), 5,13 (br, 1H), 4,59-4,66 (m, 1H), 4,46 (t aparente, 1H, J = 7,7 Hz), 4,10 (t aparente, 1H, J = 7,3 Hz), 3,52-3,63 (m, 2H)

MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 355,99

Medido: 357 (M+1).

**Exemplo 48****5,6-Dicloro-2-(4-clorometil-2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzimidazol (n° 50)**

1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluór-etanona (611 mg), 1,3-dicloro-2-propanol (557 mg) e carbonato de potássio (597 mg) foram dissolvidos em DMF (5 mL) foram dissolvidos em DMF (5 mL). A mistura de reação foi agitada por 18 h em temperatura ambiente, então diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com água (50 mL) e solução salina saturada

(2 x 20 mL). Os extratos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados, concentrados e purificados por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; acetato de etila 40%/hexanos), seguido pela lavagem do sólido com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos para se obter o composto do título como um sólido esbranquiçado.

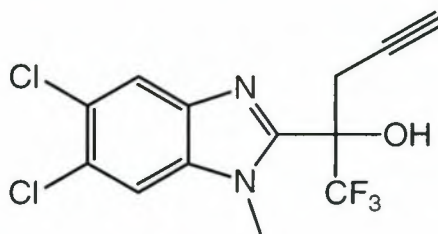
5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO): δ 13,40 (br, 1H), 8,05 (br, 1H), 4,72-4,78 (m, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 4,09-4,14 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H, J=11,8, 4,4Hz), 3,86 (dd, 1H, J=11,0, 6,2 Hz)

MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: 373,96

Medido como 375 (M+1)

10 **Exemplo 49**

**2-(5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluór-pent-4-in-2-ol**  
**(nº 35)**



A uma solução de Composto nº 2 preparado como no Exemplo 4 acima (323 mg, 1 mmol) em DMF seco foi adicionado hidreto de sódio (60 mg, 1,5 mmol, 60% em óleo mineral). A mistura resultante foi então agitada em temperatura ambiente por 30 min, resfriada para 0°C e tratada com iodometano (63 µL, 1 mmol). Após agitação por quatro horas, TLC indicou o consumo do material de partida. Foi adicionada água e o produto foi extraído em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com LiCl 15% e então solução salina saturada. Após a secagem (MgSO<sub>4</sub>), o solvente foi removido *in vacuo* para se obter o composto do título como um sólido.

MS(m/z): 338 (M+H)

Enantiômero (+) de 2-(5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluór-pent-4-in-2-ol (nº 36) e Enantiômero (-) de 2-(5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluór-pent-4-in-2-ol (nº 37)

25 Compostos nº 36 foram similarmente preparados de acordo com o procedimento descrito acima, começando com o enantiômero (+). Composto nº 31, preparado como no Exemplo 4 acima.

Compostos nº 37 foram similarmente preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 49 acima, começando com o enantiômero (-). Composto nº 32, preparado como no Exemplo 4 acima.

### **Exemplo 50**

#### 5 **Ensaio *in vivo* do Peso da Próstata Ventral e Levantador do Ânus**

##### Ratos Imaturos

Ratos Sprague Dawley machos castrados imaturos (aproximadamente 50 g) (Charles River) foram tratados uma vez por dia por cinco dias com o composto de teste (geralmente dado oralmente em 40 mg/kg em um volume de 0,3 ml, em veículo de ciclodextrina 30% ou metilcelulose 0,5%) e com propionato de testosterona (dado subcutaneamente por injeção na nuca em 2 mg/kg, em um volume de 0,1 mL em óleo de gergelim). No sexto dia, os ratos foram sacrificados por asfixia com dióxido de carbono. As próstatas ventrais e levantadores do ânus foram removidos e seus pesos líquidos determinados. A atividade do composto de teste foi determinada como o percentual de inibição do peso do tecido aumentado por testosterona, com um grupo de controle tratado com veículo definido como zero por cento e o grupo de controle tratado apenas com testosterona definido como 100%.

##### Ratos Maduros

20 Ratos Sprague Dawley machos castrados maduros (aproximadamente 150-200 g) (Charles River) são similarmente testados de acordo com o procedimento descrito acima. Os ratos foram tratados por duas semanas com, 0,4 mg/kg de propionato de testosterona usado como controle positivo.

25 Compostos representativos da presente invenção foram testados de acordo com o procedimento descrito acima, com resultados como os listados na Tabela 3 abaixo. Para efeito sobre a próstata – isto é, um antagonista – um composto de teste é listado como “ativo” na Tabela abaixo se o peso da próstata sem peso ajustado foi  $\leq 40$  mg ou o % de inibição do peso da próstata, ajustado para o peso corporal foi  $\geq 40\%$  em dosagem de 2 mg/dia. Para efeito sobre o levantador do ânus – isto é, um agonista – um composto de teste é listado como “ativo” na Tabela abaixo se o peso do le-

30

vantador do ânus sem ajuste de peso foi  $\geq 40$  mg ou o % de estimulação do peso do levantador do ânus, com ajuste para o peso corporal foi  $\geq 40\%$  com dosagem de 2 mg/dia.

- 5 Observe que apesar de alguns dos compostos listados na Tabela 3 terem mostrado um efeito sobre o peso da próstata e/ou levantador do ânus ou não, eles são listados aqui como “inativos” já que eles não atingiram os critérios especificados definidos acima.

**Tabela 3**

ID N <sup>o</sup>	Antagonista da próstata	Agonista de L.A.
1	ativo	inativo
2	ativo	ativo
3	ativo	ativo
4	ativo	ativo
6	ativo	inativo
7	inativo	ativo
8	ativo	inativo
9	ativo	inativo
10	ativo	inativo
13	ativo	inativo
14	ativo	inativo
15	ativo	ativo
16	ativo	inativo
17	ativo	inativo
23	ativo	inativo
24	ativo	inativo
25	ativo	inativo
26	ativo	inativo
27	inativo	inativo
28	ativo	inativo
31	ativo	ativo
32	ativo	inativo

ID Nº	Antagonista da próstata	Agonista de L.A.
34	inativo	inativo
35	inativo	
36	inativo	inativo
37	inativo	ativo
38	ativo	ativo
39	ativo	inativo
40	ativo	
41	ativo	inativo
42	ativo	inativo
43	inativo	ativo
44	inativo	inativo
45	inativo	ativo
46	ativo	ativo
47	ativo	
48	inativo	inativo
49	ativo	inativo
50	ativo	
51	ativo	inativo
52	inativo	
53	ativo	
54	ativo	
55	ativo	
56	ativo	
57	inativo	
59	ativo	inativo
60	ativo	
61	ativo	inativo
62	ativo	

**Exemplo 51**

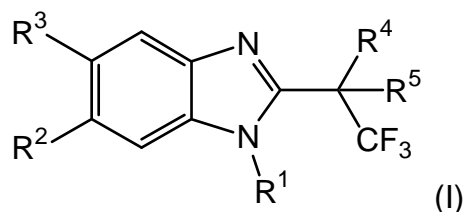
5 Como uma modalidade específica de uma composição oral, 50 mg de Composto nº 43 preparado como descrito no Exemplo 26 acima são formulados com lactose finamente dividida suficiente para fornecer uma quantidade total de 580 a 590 mg para preencher uma cápsula de gelatina dura de tamanho O.

10 Embora o relatório descritivo anterior ensine os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos com o propósito de ilustração, deverá se compreendido que a prática da invenção abrange todas as variações comuns, adaptações e/ou modificações como estando dentro do escopo das reivindicações seguintes e seus equivalentes.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(I)



em que

5

R<sup>1</sup> é hidrogênio;

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são cada um cloro;

R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em isopropenila, Z-2-propen-3-ila e (+)-vinil;

R<sup>5</sup> é OH;

10

alternativamente, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são tomados juntos com o átomo ao qual eles estão ligados para formar 2-[1,3] dioxolanila ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

15

R<sup>1</sup> é hidrogênio;

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são cada um cloro;

R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em isopropenila, Z-2-propen-3-ila e (+)-vinil;

R<sup>5</sup> é OH;

20

ou um sal farmacêuticamente aceitável disso.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R<sup>1</sup> é hidrogênio;

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são cada um cloro;

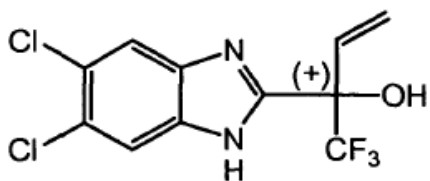
25

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são tomados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar 2-[1,3]-dioxolanila;

ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pe-

lo fato de que apresenta a estrutura



5. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto como definido na reivindicação 1.

5 6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que é feita pela mistura de um composto como definido na reivindicação 1, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

7. Processo para preparar uma composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de que compreende misturar um composto como definido  
10 na reivindicação 1, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

## RESUMO

Patente de Invenção: " **BENZIMIDAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS COMO MODULADORES SELETIVOS DE RECEPTOR DE ANDRÓGENO (SARMS), COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E PROCESSO PARA PREPARAR** ".

A presente invenção refere-se a novos derivados de benzimidazol 2-substituídos, composições farmacêuticas que os contêm e seus usos no tratamento de distúrbios e condições moduladas pelo receptor de andrógeno.