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

**(11) PI 0617995-9 B1**

**(22) Data do Depósito:** 09/10/2006

**(45) Data de Concessão:** 06/10/2020

**(54) Título:** COMPOSTO

**(51) Int.Cl.:** C07D 491/10; C07D 493/10; C07D 405/12; C07D 417/12; C07D 495/04; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 07/10/2005 IN 1269/MUM/2005; 13/07/2006 US 60/807,205; 26/06/2006 IN 996/MUM/2006; 26/10/2005 US 60/730,660.

**(73) Titular(es):** GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A..

**(72) Inventor(es):** LAXMIKANT ATMARAM GHARAT; UDAY MUKUND JOSHI; NEELIMA KHAIRATKAR JOSHI.

**(86) Pedido PCT:** PCT IB2006002814 de 09/10/2006

**(87) Publicação PCT:** WO 2007/042906 de 19/04/2007

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 07/04/2008

**(57) Resumo:** COMPOSTO DERIVADOS BENZOFUNDIDO SUBSTITUÍDO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREVENIR, MELHORAR OU TRATAR DOENÇA, DISTÚRBIO OU SÍNDROME MEDIADA POR RECEPTOR VANILÓIDE, MÉTODO PARA TRATAR DOR E PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DERIVADO BENZOFUNDIDO SUBSTITUÍDO. A Presente invenção refere-se a derivados benzofundidos substituídos, que podem ser usados como ligantes de receptor vanilóide, a um método para tratar doenças, condições e/ou distúrbios modulados por receptores vanilóides e a processos para sua preparação.

“COMPOSTO”.

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a derivados benzofundidos substituídos, que podem ser usados como ligantes de receptor vanilóide, a métodos para tratar doenças, condições e/ou distúrbios modulados por receptores vanilóides e a processos para sua preparação.

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

[002] A dor é o sintoma mais comum que leva os pacientes a buscarem conselho e tratamento médico. A dor pode ser aguda ou crônica. Embora a dor aguda seja geralmente auto-limitante, a dor crônica persiste por 3 meses ou mais e pode levar a alterações significativas na personalidade, estilo de vida, capacidade funcional e qualidade global de vida de um paciente (KM.M.Foley, Pain, em Cecil Textbook of Medicine 100-107, J.C.Bennet e F.Plum eds. 20th ed., 1996). A sensação de dor pode ser desencadeada por diversos estímulos físicos ou químicos, sendo conhecidos como "nociceptores" os neurônios sensitivos que mediam a resposta a esses estímulos nocivos. Os nociceptores são neurônios sensitivos aferentes primários (fibras C e Aδ) ativados por uma grande variedade de estímulos nocivos, incluindo modalidades químicas, mecânicas, térmicas e protônicas (pH<6).

[003] Além disso, a dor crônica pode ser classificada como nociceptiva ou neuropática. A dor nociceptiva inclui dor induzida por lesão tecidual e dor inflamatória tal como a dor associada à artrite. A dor neuropática é causada por danos aos nervos sensitivos do sistema nervoso periférico ou central e é mantida por processamento somatosensorial aberrante. Há um grande número de evidências relacionando a

atividade nos receptores vanilóides (VR1)(V.Di Marzo et al., Current Opinion in Neurobiology 12:372-379, 2002) com o processamento da dor.

[004] O vanilóide lipofílico, Capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamidas; CAP) é conhecido por estimular as vias da dor através da liberação de uma variedade de neurotransmissores aferentes por meio de um receptor específico de superfície celular de capsaicina, clonado como o primeiro receptor vanilóide (VR1, atualmente conhecido como TRPV1)(Caterina MJ, et al., Science, Apr 14; 288 (5464): 306-13, 2000). A capsaicina é o principal componente picante da pimenta vermelha. A pimenta vermelha vem sendo utilizada historicamente não apenas como condimento, mas também como remédio tradicional no tratamento oral de distúrbios gástricos, e aplicada localmente para alívio da dor e inflamação. CAP tem um amplo espectro de ações biológicas, apresentando efeitos não apenas sobre os sistemas cardiovascular e respiratório, mas também induzindo a dor e irritação quando da aplicação local. A CAP, porém, após tal indução da dor, induz à dessensibilização, tanto em relação à própria CAP como também a outros estímulos nocivos, fazendo assim cessar a dor. A administração intradérmica de capsaicina é caracterizada por uma queimação inicial ou sensação de calor seguida de um período prolongado de analgesia. Cogita-se que o componente analgésico de ativação do receptor VR1 seja mediado por uma dessensibilização induzida por capsaicina do terminal aferente sensitivo primário. Com base nessa propriedade, a CAP e seus análogos, tais como olvanila, nuvanila, DA-5018, SDZ-249482, e resiniferatoxina são usados ou estão em desenvolvimento como

agentes analgésicos ou terapêuticos na incontinência urinária ou nos distúrbios cutâneos (Wriggleworth and Walpore, Drugs of the Future, 23:p.531-538, 1998).

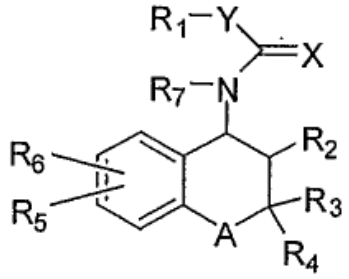
[005] O VR1 é amplamente expressado nos tecidos não-neuronais em diversos sistemas orgânicos, e os papéis funcionais do VR1 em vários sistemas não são adequadamente compreendidos no momento. Um número crescente de estudos em animais revelou o possível envolvimento dos receptores VR1 em diversas patologias. Com base nesta informação, o VR1 está agora sendo considerado como um alvo molecular para diversas indicações, tais como enxaqueca, artralgia, neuropatia diabética, neurodegeneração, distúrbio cutâneo neurótico, derrame (AVC), dor cardíaca decorrente de miocárdio isquêmico, doença de Huntington, déficits de memória, função cerebral restrita, esclerose amiotrófica lateral (ALS), demência, artrite, hipersensibilidade da bexiga urinária, incontinência urinária, vulvodínia, condições pruríticas tais como prurido urêmico, síndrome do intestino irritável, incluindo doença do refluxo gastroesofágico, enterite, ileíte, úlcera estomacal-duodenal, doença intestinal inflamatória, incluindo doença de Crohn, doença celíaca, e doenças inflamatórias tais como pancreatite, e em distúrbios respiratórios tais como rinite alérgica e não-alérgica, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, irritação da pele, olhos e membranas mucosas, dermatite, e em distúrbios não específicos tais como fervescência, retinopatia, espasmos musculares, emese, discinesias e depressão. Especificamente, os antagonistas de VR1 são provavelmente úteis em sub-tipos múltiplos de dor, tais como dor aguda, crônica, neuropática ou pós-operatória, bem como na dor devido à neuralgia (ex:

neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo, e na dor devido à neuropatia diabética, dor dental, bem como dor relacionada com o câncer. Adicionalmente, os antagonistas de VR1 demonstram ser úteis no tratamento de condições dolorosas inflamatórias, tais como artrite ou osteoartrite. Os antagonistas de VR1 possuem benefício potencial na diabete, obesidade, urticária, ceratose actínica, ceratocantoma, alopécia, doença de Meniere, zumbido, hiperacusia e distúrbios ansiosos.

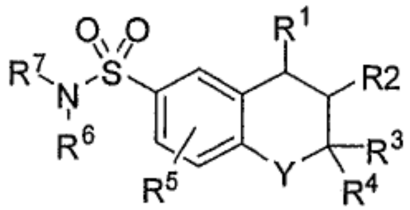
[006] Uma classe de compostos naturais e sintéticos que modulam a função do Receptor Vanilóide (VR1) é caracterizada pela presença de um grupo vanilil(4-hidroxi 3-metoxibenzil) ou grupo funcionalmente equivalente, e os mesmos têm sido amplamente estudados e extensivamente analisados por Szallasi e Blumberg (The Am.Soc. for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol.51, No.2, 1999).

[007] Diversos agonistas e antagonistas vanilóides foram desenvolvidos para o tratamento da dor; os agonistas atuam através da dessensibilização do receptor, ao passo que os antagonistas bloqueiam sua estimulação através de ligantes fisio(pato)lógicos. O primeiro antagonista Capsazepina foi desenvolvido pela Novartis. Existem outros antagonistas de VR1 que se encontram no estágio pré-clínico, como por exemplo, o PAC-20030 da Amore Pacific, BCTC da Neurogen, A-425619 da Abbott, e o AMG-9810 da Amgen.

[008] A publicação européia No. 0 462 761 descreve certos compostos fundidos tendo a seguinte fórmula:



que são ativadores de canal de potássio e um método para sua utilização como agentes antiisquêmicos e/ou antiarrítmicos. A Publicação PCT No. WO 2005/075463 descreve certos derivados de benzopirano como ativadores do canal de potássio. A Publicação de Patente Européia No. 0 587 180 descreve certos derivados benzofundidos para uso no tratamento de condições isquêmicas e arritmia. A Publicação de Patente Européia No. 0 848 374 descreve compostos tendo a seguinte fórmula:



como ativadores de canal de potássio. A Publicação PCT No. WO 98/045542 descreve derivados de cromano para o tratamento de insuficiência cardíaca.

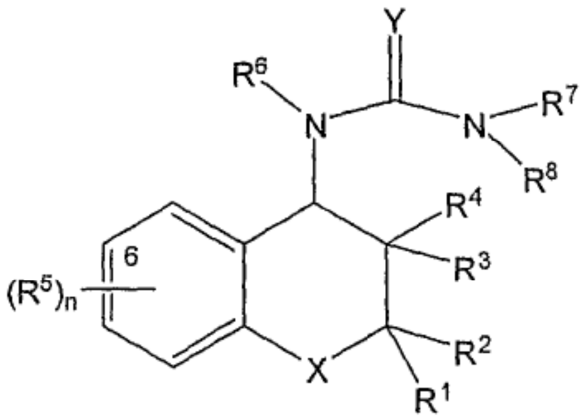
[009] A Publicação PCT No. WO 2003/080578 descreve uréias heteroaromáticas como moduladores, em especial antagonistas, de receptor vanilóide (VR1), para o tratamento da dor e/ou inflamação. A Publicação PCT No. WO 2005/007652 descreve análogos de quinolin-4il-amina substituídos úteis no tratamento de condições relacionadas com a ativação de receptor de capsaicina. A Publicação PCT No. WO 05/009977 descreve análogos de pirimidinil-4-il-amina substituídos

usados para modular a atividade de receptor vanilóide. Outros compostos moduladores de receptor vanilóide são descritos nas patentes americanas Nos. 6.933.311 e 6.939.891; e Publicação PCT Nos. WO 02/08221, 02/16317, 02/16318, 02/16319, 04/035533, 04/103281, 04/108133 e 04/111009.

[010] No esforço de descobrir analgésicos melhores para o tratamento tanto de dor aguda como de dor crônica, e de desenvolver tratamentos para diversos estados de dor neuropática, ainda existe a necessidade de um tratamento terapêutico mais eficaz e seguro de doenças, condições, e/ou distúrbios modulados por receptores vanilóides.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[011] A presente invenção provê ligantes de receptor vanilóide da fórmula:




(I)

análogos do mesmo, sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, hidratos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, N-óxidos dos mesmos, tautômeros dos mesmos, regioisômeros dos mesmos, estereoisômeros dos mesmos, pró-fármacos dos mesmos e polimorfos dos mesmos, onde

[012] X e Y são independentemente O, $-S(O)_m$, ou $NR^e$;

[013] $R^1$ e $R^2$ são unidos para formar um anel cíclico saturado ou insaturado opcionalmente substituído de 3 a 7 membros, que pode opcionalmente incluir um ou mais heteroátomos selecionados de O, $NR^9$ ou $S(O)_m$;

[014] $R^3$ e $R^4$ são independentemente hidrogênio, ciano, halogênio, $-OR^9$, alquila substituído ou não substituído ou $-NR^9R^{10}$, ou $R^3$ e $R^4$ juntos formam um grupo oxo;

(a) $R^5$, $R^6$ e $R^7$ são independentemente hidrogênio, nitro, ciano, halogênio, $-OR^9$, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído,

[015] $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, ou

[016] $-S(O)_m-NR^9R^{10}$; e

[017] $R^8$ é hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído,cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído,

arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$,

[018] $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, ou

[019] $-S(O)_m-NR^9R^{10}$; ou

[020] (b) $R^5$ e $R^6$ são conforme definido acima; e

[021] $R^7$ e $R^8$ são unidos para formar um anel cíclico saturado ou insaturado opcionalmente substituído de 3 a 7 membros, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos selecionados de O, $NR^e$ ou S;

[022] cada ocorrência de $R^9$ e $R^{10}$ pode ser igual ou diferente e ser independentemente hidrogênio, $-OR^a$, $-SR^a$, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído,

[023] cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído,$-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$,

[024] $-S(O)_m-R^a$ ou $-S(O)_mNR^aR^b$, ou $R^9$ e $R^{10}$ tomados conjuntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados são unidos para formar um anel cíclico saturado ou insaturado opcionalmente substituído de 3 a 7 membros, que pode

opcionalmente incluir pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, $NR^e$ ou S;

[025] cada ocorrência de $R^a$ e $R^b$ é independentemente hidrogênio, $-OR^c$, $-SR^c$, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído,

[026] $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, ou um grupo protetor, ou $R^a$ e $R^b$ tomados conjuntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados são unidos para formar um anel cíclico saturado ou insaturado opcionalmente substituído de 3 a 7 membros, que pode opcionalmente incluir pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, $NR^e$ ou S;

[027] cada ocorrência de $R^c$ e $R^d$ é independentemente hidrogênio,

[028] alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila

substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, ou um heteroarilalquila substituído ou não substituído ou um grupo protetor, ou $R^c$ e $R^d$ tomados conjuntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados podem ser unidos para formar um anel cíclico saturado ou insaturado opcionalmente substituído de 3 a 7 membros, que pode opcionalmente incluir pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, $NR^e$ ou S;

[029] cada ocorrência de $R^e$ é independentemente hidrogênio ou alquila substituído ou não substituído;

[030] cada ocorrência de L é independentemente O, S ou $NR^e$;

[031] cada ocorrência de m é independentemente 0, 1 ou 2; e

[032] n é um número inteiro de 0 a 4.

[033] De acordo com uma concretização, o composto atende um ou mais dos critérios (1)-(4) abaixo citados.

(1) quando um de $R^7$ e $R^8$ for hidrogênio, o outro não seja fenila substituído ou não substituído, tienila substituído ou não substituído, ou 2-, 3- ou 4-piridila substituído ou não substituído;

(2) (a) o anel bicíclico na Fórmula I não seja substituído na posição 6 com $-S(O)_2NR^aR^b$ ou $-S(O)_2NR^9R^{10}$, ou

(b) quando o anel bicíclico da fórmula I for substituído na posição 6 com $-S(O)_2NR^aR^b$ ou $-S(O)_2NR^9R^{10}$, então $R^a$

[034] seja hidrogênio e $R^b$ seja metila, e $R^9$ seja hidrogênio e $R^{10}$ seja metila;

[035] (3) $R^3$ e $R^4$ não sejam $-OR^9$, quando $R^9$ for

hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído ou acila,

[036] (b) $R^3$ e $R^4$ não sejam $-OR^9$, ou

[037] (c) quando $R^5$ for $-NR^9R^{10}$ e $R^9$ for $C(=L)-R^a$, então $R^a$ não seja fenila, naftila, piridila, pirimidila, pirrolila, furila, tienila, indolila, pirrolidinolinila, piperidonlila, azepeneonlila, ou piridazinona substituídos ou não substituídos; e

[038] (4) $R^1$ e $R^4$ juntos formam um anel cíclico saturado ou insaturado opcionalmente substituído de 3 a 7 membros, que pode opcionalmente incluir um ou mais heteroátomos selecionados de O, $NR^9$ ou $S(O)_m$.

[039] De acordo com uma concretização preferida, o composto atende a todos os critérios (1)-(4) acima citados. De acordo com outra concretização preferida, o composto atende ao critério (4). De acordo com outra concretização, nenhum dos grupos $R^5$ são $-S(O)_2NR^aR^b$ ou

[040] $-S(O)_2NR^9R^{10}$.

[041] Esses compostos podem incluir uma ou mais das seguintes concretizações. Por exemplo, X pode ser O ou $S(O)_m$[onde m pode ser 0 ou 2]; $R^1$ e $R^2$ juntos podem formar um anel cíclico saturado ou insaturado opcionalmente substituído de 3 a 7 membros, que pode opcionalmente incluir um ou mais heteroátomo(s) selecionados de O, $NR^9$ ou $S(O)_m$; $R^3$, $R^4$, $R^6$ e $R^7$ podem ser hidrogênio; em cada ocorrência $R^5$ pode ser independentemente hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, alquila substituído ou não substituído, $OR^9$, $NR^9R^{10}$, ou $S(O)_mR^9$; $R^8$ pode ser heteroarila, heteroarilalquila,

heterociclila ou arilalquila; além disso, $R^7$ e $R^8$, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem formar um anel cíclico $C_3$–$C_7$ saturado ou insaturado que pode opcionalmente conter um ou mais heteroátomo(s); e Y pode ser O ou S.

[042] Um composto preferido de fórmula (I) é quando X é O.

[043] Outro composto preferido de fórmula (I) é quando X é S.

[044] Outro composto preferido é um composto da fórmula (I) onde Y é O.

[045] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^1$ e $R^2$ são unidos com o átomo de carbono ao qual estão ligados para formar um anel cíclico saturado opcionalmente substituído, que pode opcionalmente incluir um heteroátomo selecionado de O e $NR^9$ .

[046] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^1$ e $R^2$ são unidos com o átomo de carbono ao qual estão ligados para formar um anel de ciclobutano.

[047] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^3$ e $R^4$ são independentemente hidrogênio, ciano, halogênio, $-OR^9$, alquila substituído ou não substituído ou $-NR^9R^{10}$.

[048] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^3$ e $R^4$ são hidrogênio.

[049] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde cada ocorrência de $R^5$ é selecionada de hidrogênio, halogênio, alquila não substituído (ex: metila), e $-OR^9$ (onde $R^9$ é alquila não substituído ou alquila substituído com halogênio) (ex: $-OCH_3$ ou $-OCHF_2$).

[050] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^5$ é hidrogênio.

[051] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^6$ é hidrogênio.

[052] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^7$ é hidrogênio.

[053] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ e $R^7$ são hidrogênio.

[054] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^1$ e $R^2$ são unidos para formar um anel de ciclobutila, e $R^3$–$R^7$ são hidrogênio.

[055] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^8$ é arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, ou heterociclila substituído ou não substituído.

[056] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^8$ é pirrolidinil-3-ila.

[057] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^8$ é quinolin-5-ila.

[058] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^8$ é isoquinolin-8-ila.

[059] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^8$ é (piridin-4-il)metila.

[060] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^8$ é 4-trifluorometilbenzila.

[061] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^8$ é substituído com um heteroarila substituído ou não substituído, tal como 4-trifluorometilpiridin-2-ila.

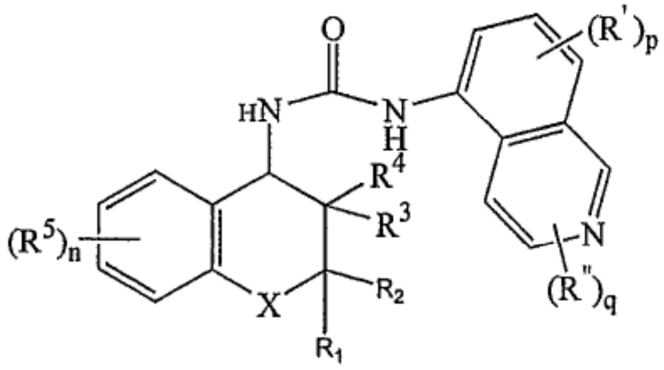
[062] Outro composto preferido é um composto de fórmula

(I) onde $R^7$ e $R^8$ são unidos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel cíclico saturado ou insaturado opcionalmente substituído de 3 a 7 membros, que podem opcionalmente incluir um ou mais heteroátomos selecionados de O, $NR^e$ ou S;

[063] Outro composto preferido é um composto de fórmula (I) onde $R^7$ e $R^8$ são combinados para formar piperidina.

[064] De acordo com uma concretização, $R^1$ e $R^2$ juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados não formam um anel de ciclopentila ou de ciclohexila.

[065] De acordo com uma concretização preferida, os ligantes de receptor vanilóide possuem a seguinte fórmula:




(IIb)

onde:

[066] $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ e n são conforme acima definido;

[067] R´e R" são independentemente hidrogênio, nitro, ciano, halogênio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou

não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, $OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$,

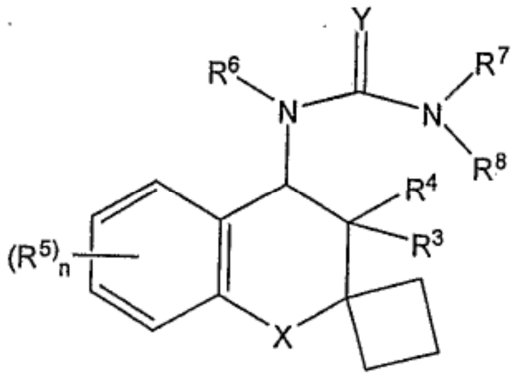
[068] $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, ou $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

[069] p e q são independentemente 0, 1, 2, ou 3,

[070] e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, seus hidratos, seus N-óxidos, seus tautômeros, seus esteroisômeros, seus profármacos e polimorfos. X é preferivelmente O ou S. De acordo com uma concretização, X é O.

[071] De acordo com outra concretização, o composto de fórmula IIb atende ao critério (3) mencionado acima.

[072] De acordo com outra concretização preferida, os ligantes de receptor VR1 da invenção possuem a fórmula:



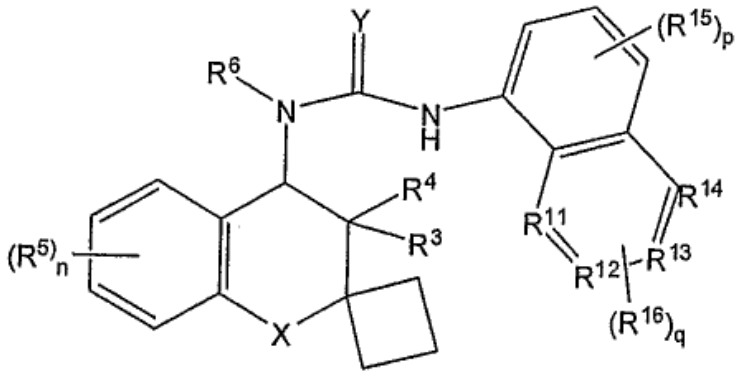

(III)

onde X, Y, $R^3-R^8$, e n são conforme acima definido, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, seus hidratos, seus N-óxidos, seus tautômeros, seus estereoisômeros, seus profármacos e seus polimorfos. X e Y são preferivelmente O. $R^8$ é preferivelmente um quinolinila ou isoquinolinila substituído

ou não substituído. Mais preferivelmente, o grupo quinolinila ou isoquinolinila é ligado à estrutura principal do composto numa posição no anel cíclico somente de carbono. X é preferivelmente O ou S. De acordo com uma concretização, X é O. Y é preferivelmente O.

[073] De acordo com uma concretização, o composto de fórmula III atende aos critérios (1), (2) ou (3) mencionados acima, ou qualquer combinação dos mesmos.

[074] De acordo com uma concretização mais preferida, os ligantes de receptor VR1 da invenção possuem a fórmula:




(IV)

onde:

[075] X, Y, $R^3$, $R^4$, $R^6$, $R^9$, $R^{10}$, n, p, e q são conforme acima definido;

[076] um de $R^{11}$–$R^{14}$ é N e os grupos $R^{11}$–$R^{14}$ restantes são CH ou $CR^a$;

[077] cada ocorrência de $R^5$ é independentemente hidrogênio, nitro, ciano, halogênio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não

substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, $-OR^9$,$-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, ou $-C(O)NR^9R^{10}$; e

[078] cada ocorrência de $R^{15}$ e $R^{16}$ é independentemente hidrogênio, nitro, ciano, halogênio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, ou $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

[079] e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, seus hidratos, seus N-óxidos, seus tautômeros, seus estereoisômeros, seus profármacos, e seus polimorfos. X é preferivelmente O ou S. De acordo com uma concretização, X é O. Y é preferivelmente O.

[080] De acordo com uma concretização, o composto de fórmula IV atende ao critério (3) mencionado acima.

[081] Compostos representativos da presente invenção

incluem os especificados abaixo e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, seus N-óxidos, estereoisômeros, tautômeros, profármacos ou polimorfos. A presente invenção não deve ser interpretada como se restringindo aos mesmos.

(±) 1-{3,4-dihidro-1´-(metil)espiro-[2H-1-benzopiran-2,4´-piperidin]-4-il}-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.1),

(±) 1-(2´,3, 3´,4,5´,6´-hexahidroespiro-[2H-1-benzopiran-2,4´-piran]-4-il}-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.2),

(±) 1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.3),

(+) 1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.4),

(-) 1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.5),

(±) 1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.6),

(±) 1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(3-metilisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.7),

(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(1-metilisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.8),

(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(2-oxoisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.9),

(+)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(2-oxoisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.10),

(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(piridin-3-ilmetil)uréia (Composto No.11),

(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(piridin-2-il metil)uréia (Composto No.12),

(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-

il}-3-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)uréia (Composto No.13),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)uréia (Composto No.14),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)uréia (Composto No.15),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)uréia (Composto No.16),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)uréia (Composto No.17),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(5-ter-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)uréia (Composto No.18),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-[5-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-il])uréia (Composto No.19),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)uréia (Composto No.20),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(1-acetil-1H-indazol-5-il)uréia (Composto No.21),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(tieno[2,3-c]piridin-3-il)uréia (Composto No.22),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-([5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-)uréia (Composto No.23),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)uréia (Composto No.24),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)uréia (Composto No.25),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)uréia (Composto

No.26),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(2-furilmetil)uréia (Composto No.27),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(quinolin-5-il)uréia (Composto No.28),
(±)1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(isoquinolin-8-il)uréia (Composto No.29),
1-((R)-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-((S)-1-(4-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)uréia (Composto No.30),
1-((R)-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-((R)-1-(4-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)uréia (Composto No.31),
1-((S)-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-((R)-1-(4-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)uréia (Composto No.32),
1-((S)-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-((S)-1-(4-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)uréia (Composto No.33),
1-((S)-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(piridin-4-il)metil uréia (Composto No.34),
1-((S)-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(4-trifluorometilbenzil)uréia (Composto No.35),
N-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,1´-ciclobutan]-4-il-piperidino-1-carboxamida (Composto No.36),
[082] N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N´-3,3´,4,4´-tetrahidro-2´H-espiro[cromeno-2,1´-ciclobutan]-4-il uréia,
[083] N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N´-3,4-dihidro-2H-espiro[cromeno-2,1´-ciclobutan]-4-iluréia (Composto No.37),
N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N´-3,3´,4,4´-tetrahidro-2´H-

espiro[cromeno-2,1´-ciclobutan]-4-il uréia,
N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N´-3,4-dihidro-2H-espiro[cromeno-2,1´-ciclobutan]-4-iluréia (Composto No.38)
N´-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-N-3,3´4,4´-tetrahidro-2´H-espiro[cromeno-2,1´-ciclobutan]-4-il uréia (N´-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-N-3,4-dihidro-2H-espiro[cromeno-2,1-ciclobutan]-4-iluréia)(Composto No.39),
(±)1-(3,4-dihidro-6-metil-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(1-isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.40),
(±)1-(3,4-dihidro-7-metil-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(1-isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.41),
(±)1-(3,4-dihidro-6-fluoro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(1-isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.42),
(+)1-(3,4-dihidro-6-fluoro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(1-isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.43),
(-)1-(3,4-dihidro-6-fluoro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(1-isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.44),
(±)1-(3,4-dihidro-6-hidroxi-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(1-isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.45),
(±)1-(3,4-dihidro-7-hidroxi-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(1-isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.46),
(±)1-(3,4-dihidro-7-metoxi-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il}-3-(1-isoquinolin-5-il)uréia (Composto

No.47),
1-(6,8-difluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.48),
(±)1-(8-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.49),
(±) 1-(3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.50),
(±) 1-(3,4-dihidro-6-metoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.51),
(±) 1-(6-ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.52),
(±) 1-(7-ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.53),
(±) 1-(7-difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia.Sal de cloridrato (Composto No.54),
(±) 1-(3,4-dihidro-6-metilaminosulfonil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.55),
(±) 1-(7-difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(3-metilisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.56),
(±) 1-(7-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(3-metilisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.57),
(±) 1-(8-ciano-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto

No.58),
(+)1-(6,8-difluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.59),
(-)1-(6,8-difluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.60),
(±) 1-(3,4-dihidro-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.61),
(±) 1-(3,4-dihidro-8-difluorometoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.62),
(±) 1-(6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.63),
(-) 1-(6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.64),
(±) 1-(6-bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.65),
(±) 1-(6,8-dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.66),
(±) 1-(6-bromo-3,4-dihidro-7-metilespiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.67),
(±) 1-(6,7-dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.68),
(±) 1-(6-cloro-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.69),
(±) 1-(6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.70),

(±) 1-(6-fluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.71),

(±) 1-(3,4-dihidro-6-fluoro-espiro [2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(3-metilisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.72),

(±) 1-(6-cloro-3,4-dihidro-espiro [2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(3-metilisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.73),

(±) 1-(6-cloro-3,4-dihidro-espiro [2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(1-metilisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.74),

(±) 1-(3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(1-metilisoquinolin-5-il)uréia (Composto No.75),

(±) 1-(6-acetamido-3,4-dihidro-espiro [2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.76),

(±) 1-(6-amino-3,4-dihidro-espiro [2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.77),

(±) 1-(7-cloro-3,4-dihidro-espiro [2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.78),

(±) 1-(3,4-dihidro-6-nitro-espiro [2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.79),

N´-isoquinolin-5-il-N-3,3´,4,4´-tetrahidro-2´H-espiro[cromeno-2,1´-ciclobutan]-4-il tiouréia(N´isoquinolin-5-il-N-3,4-dihidro-2H-espiro[cromeno-2,1´-ciclobutan]-4-iltiouréia)(Composto No.80),

(±) 1-(3,4-dihidro-espiro [2H-1-benzotiopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.81),

(±)1-(1,1-dioxo-3,4-dihidro-espiro [2H-1-benzopiran-2,1´-

ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Composto No.82),e
N´-isoquinolin-8-il-N-3,3´,4,4´-tetrahidro-2´H-espiro[cromeno-2,1´-ciclobutan]-4-iltiouréia(N´isoquinolin-8-il-N-3,4-dihidro-2H-espiro[cromeno-2,1´-ciclobutan]-4-iltiouréia) (Composto No.83).

[084] Também é aqui provida uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais dos compostos anteriormente mencionados juntamente com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis (tal como um portador ou diluente farmaceuticamente aceitável). Preferivelmente, a composição farmacêutica compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos da presente invenção. Um ou mais compostos da presente invenção podem ser diluídos com portadores ou incluídos com um portador, que pode estar na forma de uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente.

[085] Também é aqui provido um método para prevenir, melhorar ou tratar uma doença, distúrbio ou síndrome mediada por receptores vanilóides (tal como VR1) num indivíduo necessitado do mesmo, administrando-se ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos da presente invenção ou de uma composição farmacêutica da presente invenção. Exemplos não restritivos de doenças, distúrbios e síndromes que podem ser mediados pelo receptor vanilóide 1 (VR1) incluem (1) enxaqueca, (2) artralgia, (3) neuropatia diabética, (4) neurodegeneração, (5) distúrbio cutâneo neurótico, (6) derrame (AVC), (7) dor cardíaca decorrente de miocárdio isquêmico, (8)doença de Huntington, (9) déficits de memória, (10) função cerebral restrita, (11)

esclerose amiotrófica lateral (ALS), (12) demência, (13) hipersensibilidade da bexiga urinária, (14) incontinência urinária, (15) vulvodínia, (16) condições pruríticas tais como prurido urêmico, (17) síndrome do intestino irritável, incluindo doença do refluxo gastroesofágico, (18) enterite, (19) ileíte, (20) úlcera estomacal-duodenal, (21) doença intestinal inflamatória, incluindo doença de Crohn, (22) doença celíaca, (23) doenças inflamatórias tais como pancreatite, (24) distúrbios respiratórios tais como rinite alérgica e não-alérgica, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), (25) irritação da pele, olhos e membranas mucosas, (26) dermatite,(27) fervescência, (28) retinopatia, (29) espasmos musculares, (30) emese, (31) discinesias (32) depressão, dor tal como dor aguda, crônica, neuropática ou pós-operatória, (34)dor devido à neuralgia ou neuralgia do trigêmeo, (35) dor devido à neuropatia diabética, (36) dor dental, (37) dor relacionada com o câncer (38) artrite (39) osteoartrite, (40) diabete, (41) obesidade, (42) urticária, (43) ceratose actínica, (44) ceratocantoma, (45) alopécia, (46) doença de Meniere, (47) zumbido, (48) hiperacusia (49) distúrbios ansiosos e (50) hiperplasia benigna da próstata. De acordo com uma concretização preferida, os compostos da presente invenção são administrados para tratar dor aguda ou crônica ou dor neuropática.

[086] São também providos os processos para preparar os compostos aqui descritos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[087] A presente invenção provê derivados benzofundidos substituídos, que podem ser usados como ligantes de receptor vanilóide, e processos para a síntese desses compostos. Sais

farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, enantiômeros, diaestereômeros, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis desses compostos com o mesmo tipo de atividade são também providos. Composições farmacêuticas contendo os compostos descritos juntamente com os portadores, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados no tratamento de doenças, condições e/ou distúrbios mediados pelos receptores vanilóides (tal como VR1) são também providos.

Definições

[088] O termo "alquila" refere-se a um radical de cadeia hidrocarbônica linear ou ramificada consistindo exclusivamente de átomos de carbono e de hidrogênio, não contendo insaturação e possuindo de um a oito átomos de carbono, e que é ligado ao restante da molécula por uma ligação simples, como por exemplo, metila, etila, n-propila, 1-metiletil(isopropila), n-butila, n-pentila, e 1,1-dimetiletila (t-butila). O termo "alquila $C_{1-6}$" refere-se a uma cadeia alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono.

[089] O termo "alquenila" refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático contendo uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser uma cadeia linear ou ramificada tendo de 2 a cerca de 10 átomos de carbono, como por exemplo, etenila, 1-propenila, 2-propenil(alila), iso-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-butenila, e 2-butenila.

[090] O termo "alquinila" refere-se a um radical hidrocarbila de cadeia linear ou ramificada tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, e tendo de 2 a cerca de 12 átomos de carbono(sendo preferidos radicals tendo de 2 a cerca de 10 átomos de carbono) como por exemplo, etinila,

propinila, e butinila.

[091] O termo "alcoxi" denota um grupo alquila ligado através de uma ligação de oxigênio ao restante da molécula. Exemplos representativos de tais grupos são $-OCH_3$ e $-OC_2H_5$.

[092] O termo "cicloalquila" denota um sistema de anel não aromático, mono ou multicíclico de 3 a cerca de 12 átomos de carbono, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila. Exemplos de grupos cicloalquila multicíclicos incluem, porém não se restringem a grupos peridronaftila, adamantila, e norbornila, grupos cíclicos ou grupo espirobicíclicos ligados em ponte, como por exemplo, espiro(4,4)non-2-ila.

[093] O termo "cicloalquilalquila" refere-se a um radical contendo anel cíclico tendo de 3 a cerca de 8 átomos de carbono diretamente ligados a um grupo alquila. O grupo cicloalquilalquila pode ser ligado à estrutura principal a qualquer átomo de carbono no grupo alquila que resulte na criação de uma estrutura estável. Exemplos não restritivos de tais grupos incluem ciclopropilmetila, ciclobutiletila e ciclopentiletila.

[094] O termo "cicloalquenila" refere-se a um radical contendo anel cíclico tendo de 3 a cerca de 8 átomos de carbono com pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, tal como ciclopropenila, ciclobutenila e ciclopentenila.

[095] O termo "arila" refere-se a um radical aromático tendo de 6 a 14 átomos de carbono tal como fenila, naftila, tetrahidronaftila, indanila e bifenila.

[096] O termo "arilalquila" refere-se a um grupo arila conforme definido acima diretamente ligado a um grupo alquila conforme acima definido, como por exemplo $-CH_2C_6H_5$ e $-C_2H_5C_6H_5$.

[097] O termo "anel heterocíclico" refere-se a um radical de anel estável de 3 a 15 membros que consiste de átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados de nitrogênio, fósforo, oxigênio e enxofre. Para fins da presente invenção, o radical de anel heterocíclico pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico e tricíclico, que pode incluir sistemas de anel fundidos, ligados em ponte ou espiro, e os átomos de nitrogênio, fósforo, carbono, oxigênio ou enxofre no radical de anel heterocíclico pode ser opcionalmente oxidado a vários estados de oxidação. Além disso, o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado; e o radical de anel pode ser parcial ou totalmente saturado (ou seja, heterocíclico ou heteroarila). Exemplos de tais radicais de anel heterocíclicos incluem, porém não se restringem a azetidinila, acridinila, benzodioxolila, benzodioxanila, benzofurnila, carbazolila, cinolila, dioxolanila, indolizinila, naftiridinila, peridroazepinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, ftalazinila, piridila, pteridinila, purinila, quinazolinila, quinoxalinila, quinolinila, isoquinolinila, tetrazoíla, imidazolila, tetrahidroisouinolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxoazepinila, azepinila, pirrolila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxazolila, oxazolinila, oxasolidinila, triazolila, indanila, isoxazolila, isoxasolidinila, morfolinila, tiazolila, tiazolinila, tiazolidinila, isotiazolila, quinuclidinila, isotiazolidinila, indolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, octahidroindolila, octahidroisoindolila, quinolila, isoquinolila,

decahidroisoquinolila, benzimidazolila, tiadiazolila, benzopiranila, benzotiazolila, benzooxazolila, furila, tetrahidrofurila, tetrahidropiranila, tienila, benzotienila, tiamorfolinila, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolanila, oxadiazolila, cromanila, e isocromanila. O radical de anel heterocíclico pode ser ligado à estrutura principal a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável.

[098] O termo "heterociclila" refere-se a um radical de anel heterocíclico conforme acima definido. O radical de anel heterociclila pode ser ligado à estrutura principal a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável.

[099] O termo "heterociclilalquila" refere-se a um radical de anel heterocíclico diretamente ligado a um grupo alquila. O radical heterociclilalquila pode ser ligado à estrutura principal a qualquer átomo de carbono no grupo alquila que resulte na criação de uma estrutura estável.

[100] O termo "heteroarila" refere-se a um radical de anel heterocíclico aromático. O radical de anel heteroarila pode ser ligado à estrutura principal a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável.

[101] O termo "heteroarilalquila" refere-se a um radical de anel heteroarila diretamente ligado a um grupo alquila. O radical heteroarilalquila pode ser ligado à estrutura principal a qualquer átomo de carbono no grupo alquila que resulte na criação de uma estrutura estável.

[102] Salvo se especificado de outra forma, o termo "substituído" conforme aqui utilizado refere-se à

substituição com um ou com qualquer combinação dos seguintes substituintes: hidroxi, halogênio, carboxila, ciano, nitro, oxo (=O), tio(=S), alquila substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, amino substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído ou anel heterociclilalquila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, guanidina substituído ou não substituído, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$ $-C(O)ONR^xR^y$ $-NR^xCONR^y$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$ $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^y$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, e $-ONO_2$, onde $R^x$, $R^y$ e $R^z$ são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, amino substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, anel heterociclilalquila substituído,

heteroarilalquila substituído ou não substituído, ou anel heterocíclico substituído ou não substituído. Os substituintes nos grupos "substituídos" anteriormente mencionados não podem ser adicionalmente substituídos. Por exemplo, quando o substituinte ou "alquila substituído" for "arila substituído", o substituinte no "arila substituído" não pode ser "alquenila substituído".

[103] O termo "grupo protetor" ou "PG" refere-se a um substituinte que é empregado para bloquear ou proteger uma funcionalidade específica, enquanto outros grupos funcionais no composto podem permanecer reativos. Por exemplo, um "grupo amino protetor" é um substituinte ligado a um grupo amino que bloqueia ou protege a funcionalidade amino no composto. Grupos amino protetores apropriados incluem, porém não se restringem a acetila, trifluoroacetila, t-butoxicarbonila (BOC), benziloxicarbonila (CBz) e 9-fluorenilmetilenoxicarbonila (Fmoc). De forma similar, um "grupo hidroxi protetor" refere-se a um substituinte ou grupo hidroxi que bloqueia ou protege a funcionalidade hidroxi. Grupos hidroxi protetores apropriados incluem, porém não se restringem a acetila, benzila, tetrahidropiranila e silila. Um "grupo carboxi protetor" refere-se a um substituinte do grupo hidroxi que bloqueia ou protege a funcionalidade carboxi. Grupos carboxi protetores apropriados incluem, porém não se restringem a $-CH_2CH_2SO_2Ph$, cianoetila, 2-(trimetilsilil)etila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, 2-(p-toluenossulfonil)etila, 2-(p-nitrofenilssulfenil)etila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, 2-(p-toluenossulfonil)etil, 2-(p-nitrofenilssulfenil)etila, 2-(difenilfosfino)-etila, e nitroetila. Para uma descrição geral de grupos protetores e

seu uso, consulte, T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[104] O termo "profármaco" significa um composto que é transformado in vivo para produzir um composto de Fórmula (I) ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do composto. A transformação pode ocorrer através de diversos mecanismos, tais como hidrólise sangüínea. Uma discussão do uso de profármacos é provida por T.Higuchi e W.Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 do A.C.S.Symposium Series, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B.Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[105] O termo "tratar" ou "tratamento" de um estado, distúrbio ou condição inclui:

(1) prevenir ou retardar o aparecimento de sintomas clínicos do estado, distúrbio ou condição que se desenvolvem num indivíduo que pode ser afligido por ou estar predisposto ao estado, distúrbio ou condição, mas que ainda não experimenta ou apresenta sintomas clínicos ou subclínicos do estado, distúrbio ou condição;

(2) inibir o estado, distúrbio ou condição, ou seja, interromper ou reduzir o desenvolvimento da doença ou de pelo menos um sintoma clínico ou subclínico da mesma; ou

(3) aliviar a doença, ou seja, causar a regressão do estado, distúrbio ou condição ou pelo menos um de seus sintomas clínicos ou subclínicos.

[106] O benefício para um indivíduo a ser tratado é estatisticamente significativo ou pelo menos perceptível pelo indivíduo ou pelo médico.

[107] O termo "indivíduo" inclui mamíferos (especialmente

humanos) e outros animais, tais como animais domésticos (ex: animais domésticos de estimação, incluindo cães e gatos), e animais não domésticos( tais como animais selvagens).

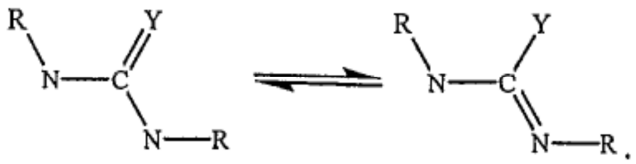
[108] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de um composto que, quando administrado a um indivíduo para tratar um estado, distúrbio ou condição, é suficiente para efetuar tal tratamento. A "quantidade terapeuticamente eficaz" variará dependendo do composto, da doença, ou de sua gravidade e da idade, peso, condição física e responsividade do indivíduo a ser tratado.

[109] Sais farmaceuticamente aceitáveis que fazem parte da presente invenção incluem os sais derivados de bases inorgânicas (tais como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn e Mn), sais de bases orgânicas (tais como N,N´-diacetiletilenodiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, diciclohexilamina, metformina, benzilamina, trialquilamina, e tiamina), sais de bases quirais (tais como alquilfenilamina, glicinol, e fenil glicinol), sais de aminoácidos naturais (tais como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, e serina), sais de aminoácidos não naturais (tais como D-isômeros ou aminoácidos substituídos), sais de guanidina, sais de guanidina substituído(onde os substituintes são selecionados de nitro, amino, alquila, alquenila ou alquinila), sais de amônio, sais de amônio substituído, e sais de alumínio. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido (quando apropriado) tais como sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohaletos, acetatos (tais como

trifluoroacetato), tartaratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanossulfonatos, benzoatos, salicilatos, benzenossulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, e cetoglutaratos. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem ainda, porém não se restringem a sais de amônio quaternário dos compostos da invenção com haletos de alquila ou sulfatos de alquila (tal como MeI ou $(Me)_2SO_4$).

[110] Solvatos farmaceuticamente aceitáveis incluem hidratos e outros solventes de cristalização (tais como álcoóis). Os compostos da presente invenção podem formar solvatos com solventes de baixo peso molecular através dos métodos conhecidos no estado da técnica.

[111] Certos compostos da presente invenção são capazes de existir nas formas estereoisoméricas(ex: diaestereômeros e enantiômeros) e a invenção abrange cada uma dessas formas estereoisoméricas e as misturas das mesmas incluindo os racematos. As diferentes formas estereoisoméricas podem ser separadas uma da outra através de métodos conhecidos, ou qualquer determinado isômero pode ser obtido através de sínteses estereoespecíficas ou assimétricas. A invenção também estende-se a quaisquer formas tautoméricas e suas misturas. Por exemplo, ambas as formas tautoméricas da porção seguinte são previstas:



Composições Farmacêuticas

[112] A composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da presente invenção e um excipiente farmaceuticamente aceitável (tal como um portador

ou diluente farmaceuticamente aceitável). Preferivelmente, a composição farmacêutica compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz do(s) composto(s) da presente invenção. O composto da presente invenção pode ser associado com um excipiente farmaceuticamente aceitável (tal como um portador ou diluente) ou ser diluído através de um portador, ou incluído num portador que pode estar na forma de uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente.

[113] Exemplos de portadores apropriados incluem, porém não se restringem a água, soluções salinas, álcoóis, polietileno glicóis, óleo de rícino polihidroxietoxilado, óleo de oliva, gelatina, lactose, terra alba, sucrose, dextrina, carbonato de magnésio, açúcar, ciclodextrina, amilose, estearato de magnésio, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, ácido esteárico, ou alquil éteres inferiores de celulose, ácido silícico, ácidos graxos, aminas de ácido graxo, monoglicerídeos e diglicerídeos de ácido graxo, ésteres de ácido graxo de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulose e polivinilpirrolidona.

[114] O portador ou diluente pode incluir um material de liberação contínua, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, isoladamente ou misturados com uma cera.

[115] A composição farmacêutica pode também incluir um ou mais agentes auxiliares farmaceuticamente aceitáveis, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, agentes preservadores, sais para influenciar a pressão osmótica, tampões, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, corantes, ou qualquer combinação dos anteriormente citados. A composição farmacêutica da invenção pode ser formulada de

forma a prover uma liberação rápida, contínua ou retardada do ingrediente ativo após administração ao indivíduo empregando os procedimentos conhecidos no estado da técnica.

[116] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas através de técnicas convencionais, por exemplo, conforme descrito em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20$^{th}$Ed., 2003(Lippincott Williams & Wilkins). Por exemplo, o composto ativo pode ser misturado com um portador ou diluído através de um portador, ou incluído em um portador, que pode estar na forma de uma ampola, cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o portador servir como diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que atue como veículo, excipiente ou meio para o composto ativo. O composto ativo pode ser adsorvido num recipiente sólido granular, por exemplo, num sachê.

[117] As composições farmacêuticas podem estar nas formas convencionais, por exemplo, cápsulas, comprimidos, aerossóis, soluções, suspensões, ou produtos para aplicação tópica.

[118] A via de administração pode ser qualquer via que transporte eficazmente o composto ativo da invenção até o local de ação apropriado ou desejado. Vias apropriadas de administração incluem, porém não se restringem a oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, retal, "depot", subcutânea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica (tal como com solução oftálmica) ou tópica (tal como com uma pomada tópica). A via oral é preferida.

[119] Formulações sólidas orais incluem, porém não se restringem a comprimidos, cápsulas (gelatina mole ou dura),

drágeas (contendo o ingrediente ativo na forma de pó ou pelota), pastilhas e pílulas. Comprimidos, drágeas, ou cápsulas contendo talco e/ou um portador ou ligante de carboidrato ou similar, são particularmente apropriados para aplicação oral. Portadores preferíveis para comprimidos, drágeas ou cápsulas incluem lactose, amido de milho e amido de batata. Um xarope ou elixir pode ser usado nos casos em que um veículo açucarado possa ser empregado.

[120] Um comprimido típico que pode ser preparado através de técnicas de moldagem de comprimidos pode conter: (I) núcleo: composto ativo (na forma de composto livre ou sal do mesmo), 250 mg de dióxido de silício coloidal (Aerosil®), 1,5 mg de celulose microcristalina (Avicel®), 70 mg de goma de celulose modificada (Ac-Di-Sol®)e 7,5 mg de estearato de magnésio; (2) Revestimento: HPMC, aprox. 9 mg de Mywacett 9-40 T e aprox. 0,9 mg de monoglicerídeo acilado.

[121] Formulações líquidas incluem, porém não se restringem a xaropes, emulsões, gelatina mole e líquidos injetáveis estéreis, tais como suspensões ou soluções líquidas aquosas ou não aquosas.

[122] Para aplicação parenteral, especialmente apropriadas são as soluções ou suspensões injetáveis, preferivelmente soluções aquosas com o composto ativo dissolvido em óleo de rícino polihidroxilado.

[123] Métodos de Tratamento

[124] A presente invenção provê compostos e formulações farmacêuticas dos mesmos que são úteis no tratamento de doenças, condições e/ou distúrbios modulados por antagonistas do receptor vanilóide VR1.

[125] A presente invenção provê ainda um método para

tratar uma doença, condição e/ou distúrbio modulado por antagonistas de receptor vanilóide num indivíduo necessitado do mesmo, administrando-se ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou de uma composição farmacêutica da presente invenção. O método é especialmente útil no tratamento de doenças, condições e/ou distúrbios modulados por antagonistas de receptor VR1. Doenças, condições e/ou distúrbios que são modulados por antagonistas de receptor vanilóide incluem, porém não se restringem a enxaqueca, artralgia, neuropatia diabética, neurodegeneração, distúrbio cutâneo neurótico, dor cardíaca decorrente de miocárdio isquêmico, doença de Huntington, déficits de memória, função cerebral restrita, esclerose amiotrófica lateral (ALS), demência, hipersensibilidade da bexiga urinária, incontinência urinária, vulvodínia, condições pruríticas tais como prurido urêmico, síndrome do intestino irritável, incluindo doença do refluxo gastroesofágico, enterite, ileíte, úlcera estomacal-duodenal, doença intestinal inflamatória, incluindo doença de Crohn, doença celíaca, e doenças inflamatórias tais como pancreatite, e em distúrbios respiratórios tais como rinite alérgica e não-alérgica, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, irritação da pele, olhos e membranas mucosas, dermatite, e em distúrbios não específicos tais como fervescência, retinopatia, espasmos musculares, emese, discinesias ou depressão. Especificamente, em sub-tipos múltiplos de dor tais como dor aguda, crônica, neuropática ou dor pós-operatória, bem como na dor devido à neuralgia(ex: neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo), e na dor devido à neuropatia diabética, dor dental, bem como dor relacionada

com o câncer. Adicionalmente, os antagonistas de VR1 demonstram ser úteis no tratamento de condições dolorosas inflamatórias, como, por exemplo, artrite e osteoartrite, diabete, obesidade, urticária, ceratose actínica, ceratocantoma, alopécia, doença de Meniere, zumbido, hiperacusia e distúrbios ansiosos.

[126] O método é também especificamente utilizado no tratamento de dor, incontinência urinária, colite ulcerativa, asma e inflamação.

[127] Conforme acima indicado, os compostos da presente invenção e seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis possuem atividade de antagonista de receptor vanilóide (VR1) e são úteis no tratamento ou profilaxia de certas doenças ou distúrbios mediados ou associados com a ativadade de receptor vanilóide, incluindo distúrbios tais como dor, dor crônica, dor neuropática, dor pós-operatória, dor de artrite reumatóide, dor osteoartrítica, dor dorsal, dor visceral, dor decorrente do câncer, algesia, neuralgia, enxaqueca, neuropatias, neuropatia diabética, ciática, neuropatia relacionada com HIV, neuralgia pós-herpética, fibromialgia, lesão em nervo, isquemia, neurodegeneração, derrame (AVC), dor pós derrame, esclerose múltipla, doenças respiratórias, asma, tosse, COPD, distúrbios inflamatórios, esofagite, distúrbio do refluxo gastroesofágico (GERD), síndrome do intestino irritável, doença intestinal inflamatória, hipersensibilidade pélvica, incontinência urinária, cistite, queimaduras, psoríase, emese, úlcera estomacal-duodenal e prurido.

[128] Assim, a invenção também provê compostos ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, para uso como

substância terapêutica ativa, em especial no tratamento ou profilaxia de doenças e distúrbios mediados ou associados com a atividade de receptor vanilóide. Em especial, a invenção provê um composto de fórmula (I´) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento ou profilaxia da dor.

[129] A invenção também provê um método para o tratamento ou profilaxia de doenças ou distúrbios mediados ou associados com a atividade do receptor vanilóide, em mamíferos, incluindo humanos, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção.

[130] A invenção provê o uso de um composto da presente invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou de um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, na manufatura de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças ou distúrbios mediados ou associados com a atividade de receptor vanilóide.

[131] O composto da presente invenção possui potente atividade analgésica e antiinflamatória, e a composição farmacêutica da presente invenção pode, assim, ser empregada para aliviar ou mitigar dores agudas, crônicas ou inflamatórias, para suprimir inflamação, ou tratar incontinência urinária (inclusive incontinência urinária de urgência).

[132] De acordo com outro aspecto da presente invenção, é também provido um método para aliviar e/ou tratar enxaqueca, artralgia, neuropatia diabética, neurodegeneração, distúrbio cutâneo neurótico, derrame (AVC), dor cardíaca decorrente de miocárdio isquêmico, doença de Huntington, déficits de

memória, função cerebral restrita, esclerose amiotrófica lateral (ALS), demência, artrite, hipersensibilidade da bexiga urinária, incontinência urinária, vulvodínia, condições pruríticas tais como prurido urêmico, síndrome do intestino irritável, incluindo doença do refluxo gastroesofágico, enterite, ileíte, úlcera estomacal-duodenal, doença intestinal inflamatória, incluindo doença de Crohn, doença celíaca, e doenças inflamatórias tais como pancreatite, e em distúrbios respiratórios tais como rinite alérgica e não-alérgica, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, irritação da pele, olhos e membranas mucosas, dermatite, e em distúrbios não específicos tais como fervescência, retinopatia, espasmos musculares, emese, discinesias ou depressão. Especificamente, em sub-tipos múltiplos de dor, tais como dor aguda, crônica, neuropática ou pós-operatória, bem como na dor devido à neuralgia (ex: neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo, e na dor devido à neuropatia diabética ou dor dental, bem como dor relacionada com o câncer. Adicionalmente, no tratamento de condições dolorosas inflamatórias, tais como artrite e osteoartrite, diabete, obesidade, urticária, ceratose actínica, ceratocantoma, alopécia, doença de Meniere, zumbido, hiperacusia e distúrbios ansiosos.

[133] Os compostos da presente invenção nas formas de dosagem farmacêutica podem ser usados na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e também podem ser usados isoladamente ou em associação apropriada, bem como em combinação com outros compostos farmaceuticamente ativos.

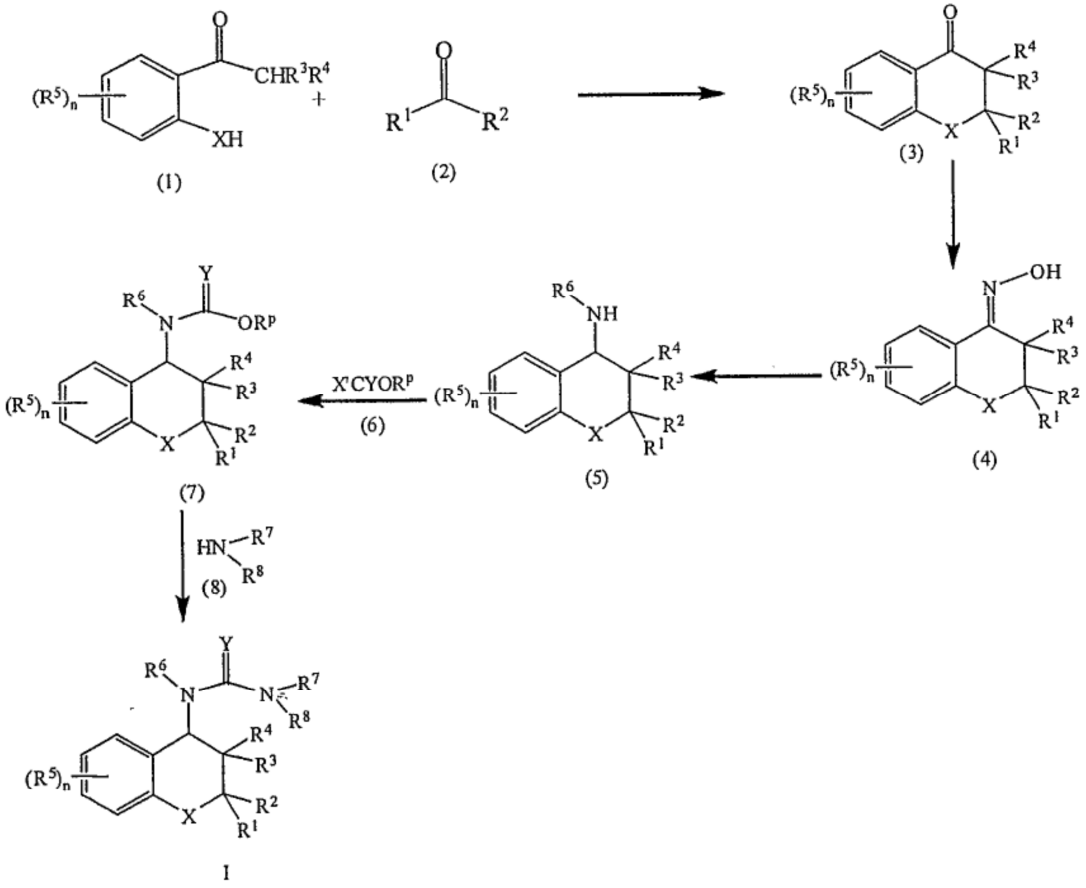
[134] Os compostos da presente invenção (incluindo as composições farmacêuticas e processos nelas utilizados) podem

ser usados isoladamente ou em combinação com outros agentes farmacêuticos na manufatura de um medicamento para as aplicações terapêuticas aqui descritas.

Métodos de Preparação

[135] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados através dos Esquemas 1, 2, 3, 4 e 5, mostrados abaixo.

Esquema I




[136] Um composto de Fórmula I pode ser preparado através do Esquema I acima. O composto de Fórmula (1) é reagido com o composto de Fórmula (2) para formar o composto bicíclico da Fórmula (3). O grupo oxo da Fórmula (3) é convertido num grupo oxima, tal como através da reação com cloridrato de hidroxilamina, formando um composto de Fórmula (4). O grupo oxima do Composto de Fórmula 4 é reduzido a um grupo amina,

formando o composto de Fórmula (5). O composto da Fórmula (5) é acilado, tal como com um formiato da Fórmula (6) X´CYOR$^p$ onde X´ é um grupo de saída (tal como halogênio) e R$^p$ é hidrogênio, alquila ou arila (ex: fenila) (tal como fenilcloroformiato), para formar o composto de Fórmula (7). O composto de Fórmula (7) é reagido com uma amina de Fórmula (8) para formar um composto de Fórmula I.

[137] O composto de Fórmula (I) pode ser reagido com um composto de Fórmula (2) em uma ou mais bases orgânicas apropriadas, inclusive, porém não restritas a pirrolidina, morfolina, piridina ou suas misturas. O composto de Fórmula (1) pode também ser reagido em um ou mais solventes, inclusive, porém não restritos a solventes próticos polares (ex: metanol, etanol, álcool isopropílico e suas misturas), solventes polares apróticos (ex: diclorometano, acetonitrila, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano e suas misturas), e suas misturas. O composto de Fórmula (3) pode ser reagido com cloridrato de hidroxilamina em um ou mais solventes apropriados, inclusive, porém não restritos a solventes polares próticos(ex: metanol, etanol, álcool isopropílico, e suas misturas), solventes polares apróticos (ex: diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano e suas misturas), e suas misturas. O composto de Fórmula (4)pode ser reduzido para formar uma amina de Fórmula (5) na presença de agentes redutores, inclusive, porém não restritos a agentes redutores catalíticos (ex: níquel-alumínio/hidrogênio, paládio-carbono/hidrogênio, platina-carbono/hidrogênio, Níquel de Raney/hidrogênio ou suas misturas) e reagentes de boro (ex: borohidreto de sódio, cianoborohidreto de sódio, $BH_3$. THF, $BH_3$-dimetilsulfeto e

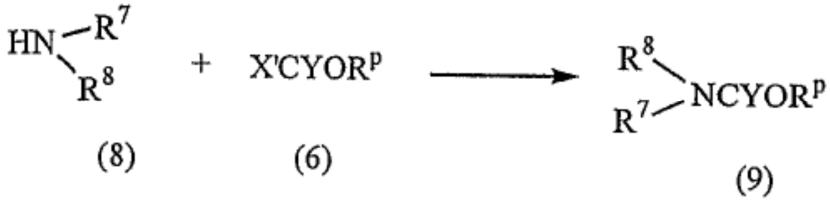
suas misturas).

[138] O composto de Fórmula (5) pode ser reagido com um composto de Fórmula (6) [onde $R^p$ pode ser alquila ou arila] em um ou mais solventes apropriados inclusive, porém não restritos a solventes polares próticos (ex: metanol, etanol, álcool isopropílico e suas misturas), solventes polares apróticos (ex: diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano e suas misturas), e suas misturas.

[139] O composto de Fórmula (6) pode ser reagido com um composto de Fórmula (8) na presença de uma base inclusive, porém não restrita a bicarbonato de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, trietilamina, hidróxido de amônio, piridina, alquilaminas, e suas misturas, em um ou mais solventes apropriados, não limitados a solventes polares próticos (ex: metanol, etanol, álcool isopropílico e suas misturas), solventes polares apróticos (ex: diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano dimetilssulfóxido, dimetilformamida e suas misturas) e suas misturas.

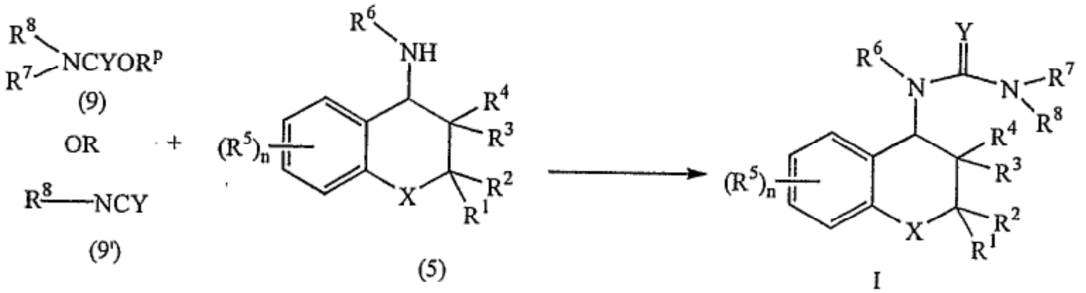
Esquema (II)

Etapa 1




(8) (6) (9)

[140] Etapa 2

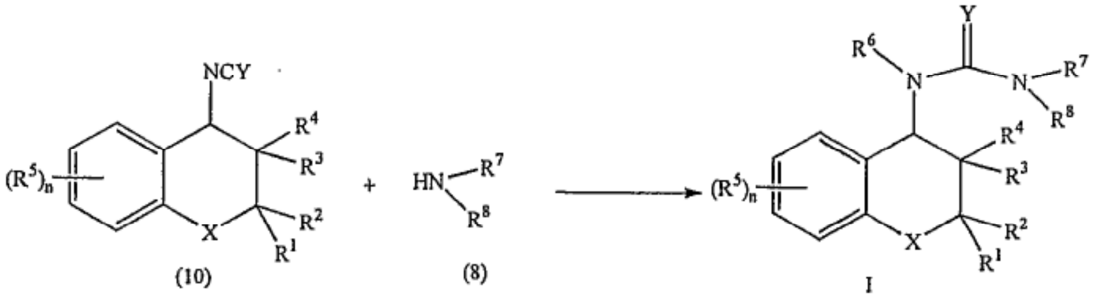


[141] O composto de Fórmula I pode ser preparado através do Esquema II acima. O composto de Fórmula (8) é reagido com o composto de Fórmula (6), onde X´ é um grupo de saída e $R^p$ é conforme definido no Esquema I (tal como fenilcloroformiato) para formar o composto de Fórmula (9). O composto de Fórmula (9) é reagido com um composto de Fórmula (5) para produzir um composto de Fórmula I. Alternativamente, um composto de Fórmula (9´) pode ser reagido com um composto de Fórmula (5) para produzir um composto de Fórmula I.

[142] O composto de Fórmula (8) pode ser reagido com um composto de Fórmula (6)(onde X´ pode ser um grupo de saída, por exemplo, halogênio; $R^p$ pode ser, por exemplo, hidrogênio ou alquila) em uma ou mais bases orgânicas apropriadas inclusive, porém não restritas a pirrolidina, morfolina, piridina ou suas misturas. O composto de Fórmula (8) pode também ser reagido em um ou mais solventes inclusive, porém não restrito a solventes polares próticos (ex: metanol, etanol, álcool isopropílico e suas misturas), solventes polares apróticos (ex: diclorometano, acetonitrila, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano, éter e suas misturas) e suas misturas. O composto de Fórmula (9) ou Fórmula (9´) pode ser reagido com o composto de Fórmula (5) em um ou mais solventes apropriados inclusive, porém não restritos a em um ou mais solventes apropriados, tais como solventes próticos polares (ex: metanol, etanol, álcool isopropílico, e suas misturas), solventes polares apróticos (ex: diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano, dimetilsulfóxido, e suas misturas) e suas misturas na presença de uma ou mais bases orgânicas apropriadas, inclusive, porém não restritas a trietilamina,

piridina, pirrolidina, morfolina e suas misturas.

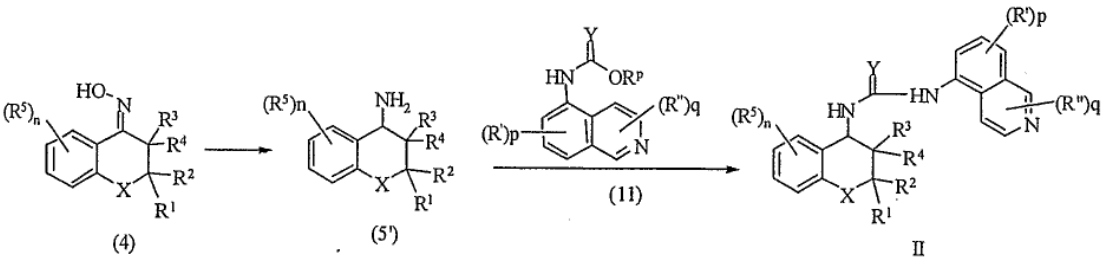
Esquema III



[143] O composto de Fórmula I pode ser preparado através do Esquema III acima. Nesse esquema, o composto de Fórmula (10) é reagido com uma amina de Fórmula (8) para formar o composto de Fórmula I.

[144] Essa reação pode ser conduzida em um ou mais solventes apropriados, não limitados a, em um ou mais solventes apropriados, inclusive, porém não restritos a solventes polares próticos (ex: metanol, etanol, álcool isopropílico, e suas misturas), solventes polares apróticos (ex: diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano e suas misturas), e suas misturas.

Esquema IV



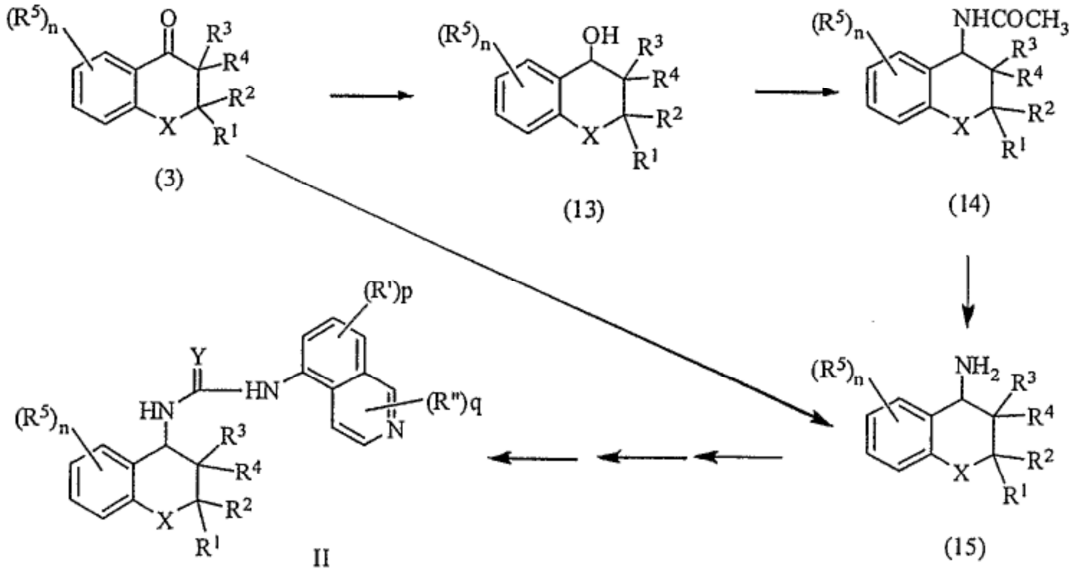
[145] O Composto de Fórmula II, onde R´,R", p e q são conforme definidos para a Fórmula IIb acima, pode ser preparado através do Esquema IV acima. O composto de Fórmula (4) é reduzido para formar um composto de Fórmula (5´). O composto de Fórmula (4) pode ser preparado através do procedimento descrito no Esquema I. O composto de Fórmula

(5´) é então reagido com um composto de Fórmula (11), onde $R^p$ é conforme definido no Esquema I, para formar um composto de Fórmula II.

[146] O composto de Fórmula (4) pode ser reduzido para formar uma amina de Fórmula (5´) na presença de um ou mais agentes redutores, inclusive, porém não restritos a agentes redutores catalíticos (ex: níquel-alumínio/hidrogênio, paládio-carbono/hidrogênio, platina-carbono/hidrogênio, Níquel de Raney/hidrogênio ou suas misturas) e reagentes de boro (ex: borohidreto de sódio, cianoborohidreto de sódio, $BH_3$. THF, $BH_3$-dimetilssulfeto e suas misturas).

[147] O composto de Fórmula (5´) pode ser reagido com o composto de Fórmula (11) [onde $R^p$ pode ser alquila ou arila] em um ou mais solventes apropriados inclusive, porém não restritos a solventes polares próticos (ex: metanol, etanol, álcool isopropílico, e suas misturas), solventes polares apróticos (ex: diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida e suas misturas), e suas misturas para formar um composto de Fórmula II.

Esquema V




[148] O composto de Fórmula II, onde R´, R", p e q são conforme definidos para a Fórmula IIb acima, pode ser preparado através do Esquema V acima. O grupo oxo no composto de Fórmula (3) é reduzido para formar um composto de Fórmula (13), que é convertido num composto de Fórmula (14) (por exemplo, com acetamida). O composto de fórmula (14) é hidrolisado para formar um composto de Fórmula (15). O composto de Fórmula (15) é reagido com um composto de Fórmula (11) (mostrado no Esquema IV) para formar um composto de Fórmula II.

[149] O composto de Fórmula (3) pode ser reduzido para formar um composto de Fórmula (13) na presença de um ou mais agentes redutores inclusive, porém não restritos a agentes redutores catalíticos (ex: Níquel-Alumínio/hidrogênio, paládio-carbono/hidrogênio, platina-carbono/hidrogênio, Níquel de Raney/hidrogênio ou suas misturas), e reagentes de boro (ex:borohidreto de sódio, cianoborohidreto de sódio, $BH_3$-tetrahidrofurano, $BH_3$-dimetilsulfeto, e suas misturas).

[150] A redução pode ser conduzida, por exemplo, em um ou

mais solventes polares apróticos, como por exemplo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano ou suas misturas.

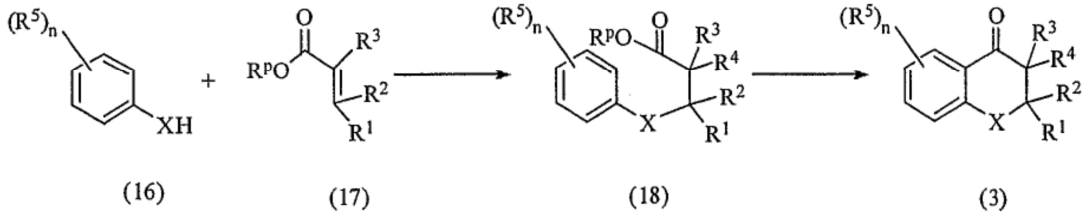
[151] O composto de Fórmula (13) pode ser reagido com acetamida para formar um composto de Fórmula (14), por exemplo, na presença de acetonitrila, e ácido sulfúrico. O composto de Fórmula (14) pode ser hidrolisado na presença de uma base (inclusive, porém não restrita a bicarbonato de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, trietilamina, hidróxido de amônio, piridina, alquilaminas, e suas misturas) ou um ácido (inclusive, porém não restrito a ácido clorídrico, ácido trifluoroacético, e suas misturas).

[152] Alternativamente, o composto de Fórmula (3) pode ser diretamente convertido no composto de Fórmula (15), por exemplo, submetendo-se o composto de Fórmula (3) à aminação redutiva. A aminação redutiva pode ser conduzida na presença de um ou mais agentes redutores, inclusive, porém não restritos a borohidreto de sódio, cianoborohidreto de sódio, triacetoxiborohidreto de sódio, boranos, e suas misturas. A aminação redutiva pode ser conduzida na presença de amônia, acetato de amônio, cloreto de amônio, licor amoniacal, ou qualquer mistura dos mesmos.

[153] O composto de Fórmula (15) pode ser reagido com o composto de Fórmula (11) [onde $R^p$ pode ser alquila ou arila] em um ou mais solventes apropriados inclusive, porém não restritos a solventes próticos polares (ex: metanol, etanol, álcool isopropílico e suas misturas), solventes polares apróticos (ex: diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, e suas

misturas) e suas misturas para formar um composto de Fórmula II.

Esquema VI




(16) (17) (18) (3)

[154] O composto de Fórmula (3) pode ser preparado através do Esquema VI acima. Esse esquema para preparar o composto de Fórmula (3) pode ser usado em combinação com o Esquema V, ou em lugar do método para preparar o composto de Fórmula (3) provido no Esquema I.

[155] O composto de Fórmula (16) é reagido com um composto de Fórmula (17) (que pode ser um ácido ou éster acrílico), onde $R^p$ é conforme definido no Esquema I acima, para formar um composto de Fórmula (18). O composto de Fórmula (18) é ciclizado para formar um composto de Fórmula (19).

[156] O composto de Fórmula (16) pode ser reagido com o composto de Fórmula (17) na presença de uma base inclusive, porém não restrita a bicarbonato de potássio,carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, trietilamina, hidróxido de amônio, piridina, alquilaminas, e suas misturas. A reação pode ser conduzida em um ou mais solventes apropriados, inclusive, porém não restritos a solventes polares próticos (ex: metanol, etanol, álcool isopropílico, e suas misturas), solventes polares apróticos (ex: diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida e suas misturas) e suas misturas.

[157] Sais de adição de ácido dos compostos descritos na presente invenção podem ser preparados segundo dos procedimentos descritos no estado da técnica.

EXEMPLOS

Intermediário 1: Ácido ciclobutilideno acético

[158] Etapa 1: Ciclobutilideno acetato de metila

[159] A uma solução de ileto de metoxicarboniltrifenilfosfônio (18 mmol, 6,1 g) em benzeno (45 ml) foi adicionado ciclobutanona (36 mmol) e refluxado durante 2 dias. A reação foi resfriada e quando da adição de pentano (20-40 ml) o produto precipitou na forma de um sólido branco após refrigeração.

[160] Etapa 2: Ácido ciclobutilideno acético

[161] Ciclobutilideno acetato de metila foi hidrolisado em metanol: NaOH 2H (1:1). Após neutralização com HCl 6N e extração com acetato de etila, o ácido desejado foi obtido na forma de um sólido branco.

Intermediário 2: 1-metil-1H-indazol-4-ilcarbamato de fenila

[162] Etapa 1: 4-nitro-1H-indazol

[163] Uma solução de 2-metil-3-nitro anilina (1 mmol) em ácido acético foi agitada à temperatura ambiente e nitrito de sódio (1,1 mmol) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura de reação foi despejada em água e neutralizada com amônia. O produto precipitou, foi filtrado e lavado com água. Foi então purificado através de cromatografia de coluna para produzir o composto desejado na forma de um sólido amarelo-pálido.

[164] $^{1}$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 7.57-7.68 (1H, t, J= 8.1Hz); 8.06-8.12 (1H, d, J = 8.4Hz); 8.13-8.22 (1H, d, J = 7.8Hz);

8.51-8.57 (1H, s); 13.80-14.04 (1H, s)

[165] Etapa 2: 1-metil-4-nitro-1H-indazol e 2-metil-4-nitro-1H-indazol

[166] Uma solução de 4-nitro-1H-indazol (1mmol) em DMF foi resfriada a 0°C e carbonato de potássio (1,2 mmol) foi adicionado à mistura de reação. Iodeto de metila foi adicionado em gotas à mistura de reação a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 1 hora e então agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura de reação foi filtrada, diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com solução saturada de salmoura e água. A camada de etila foi secada sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob vácuo. O produto bruto foi purificado em coluna para se obter os dois isômeros.

[167] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) para isômero de 1-metila: δ 4.16-4.23 (3H, s); 7.61-7.72 (1H, t, J = 8.1Hz); 8.14-8.21(1H, d, J = 7.2Hz); 8.22-8.31(1H, d, J = 8.4Hz); 8.46-8.55 (1H, s)

[168] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) para isômero de 2-metila: δ 4.29 (3H, s); 7.47-7.52 (1H, t, J = 8.1Hz); 8.17-8.18(1H, d, J = 7.2Hz); 8.20-8.11(1H, d, J = 8.4Hz); 8.87 (1H, s)

[169] Etapa 3: 1-metil-1H-indazol-4-amina

[170] Uma solução de 1-metil-4-nitro-1H-indazol em metanol foi hidrogenada na presença de 10% Pd/C a 60 psi durante 20 horas. A mistura de reação foi filtrada em placa de celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo purificado em coluna.

[171] H NMR (DMSO- $d_6$): δ 3.90 (3H, s); 5.76 (2H, s); 6.13 (1H, d, J = 7.5 Hz); 6.63 (1H, d, J = 8.4Hz); 7.02 (1H, t, J = 7.6Hz) ; 8.03 (1H, s).

[172] Etapa 4: 1-metil-1H-indazol-4ilcarbamato de fenila

[173] Uma solução de cloroformiato de fenila (1,1 mmol) em clorofórmio foi resfriada até 0°C. 1-metil-1H-indazol-4-amina em THF seco foi adicionado à mistura de reação gota a gota a 0°C. Piridina (1 mmol) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos e foi então agitada à temperatura ambiente durante 15 horas.

[174] A mistura de reação foi concentrada sob vácuo para remover o excesso de solvente. O resíduo foi purificado em coluna para se obter carbamato puro.

[175] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 4.02 (3H, s); 6.75 (1H, d), 7.14 (1H, t), 7.25-7.55 (6H, m); 8.39 (1H, s); 10.48 (1H,s).

Intermediário 3: (±) 4-Amino-3,4-Diidroespiro-2H-1-benzopiran-2,1'ciclobutano.HCl

[176] Etapa I: 3,4-Diidroespiro-[2H]-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan-4-ona:

[177] Uma solução de 2'-hidroxi acetofenona (10 mmol), ciclobutanona (10 mmol) e pirrolidina (20 mmol) foi refluxada durante 15h em metanol. A mistura de reação foi então resfriada até temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com $NaHCO_3$ sat. seguido de HCl 6N. A camada de HCl foi separada e basificada até pH 9. O produto foi extraído em acetato de etila. A camada orgânica foi então separada, secada sobre $Na_2SO_4$ anidro e concentrada em vácuo para produzir o produto desejado em rendimento quantitativo.

[178] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-(hidroxiimino)-espiro-[2H]-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano : Uma solução de 3,4-Diidroespiro-[2H]-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan-4-ona: (10

mmol) e hidroxilamina. HCl (15 mmol) em etanol (20 ml) foi refluxado durante 5h na presença de hidróxido de sódio (50 mmol em 5 ml de água). A mistura de reação foi então resfriada até temperatura ambiente e tratada com $NH_4Cl$ sat. 3,4-Diidro-4-(hidroxiimino)-espiro-[2H]-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano foi separado na forma de um precipitado. Foi então filtrado e lavado com água.

[179] Etapa III: (±) 4-Amino-3,4-Diidroespiro-2H-1-benzopiran-2,1'ciclobutano. Ácido trifluoroacético: A uma solução de 3,4-Dihidro-4-(hidroxiimino)-espiro-[2H]-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano (0.5g) em etanol (10 ml) e NaOH aq.(2N, 10 ml), liga Ni-Al (0.75g) foi adicionado. A suspensão foi então agitada à temperatura ambiente durante 15 h. A mistura de reação foi então filtrada em placa de celite e lavada com etanol. O etanol foi evaporado e o resíduo dissolvido em THF e tratado com BOC anidrido (1,5 eq.). O composto desejado foi então extraído em acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada sobre $Na_2SO_4$ anidro e concentrada em vácuo para produzir um resíduo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e tratado com ácido trifluoroacético à temperatura ambiente durante 24h. O solvente e ácido trifluoroacético foram evaporados sob vácuo para produzir o (±) 4-Amino-3,4-Diidroespiro-2H-1-benzopiran-2,1'ciclobutano TFA desejado em rendimento quantitativo. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.67 - 1.2.36 (8H, m); 4.57 (1H, m); 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.98 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.26 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.59 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.73 (3H, b).

Intermediário 4: 8-cloroisoquinolin-5-amina

[180] Etapa 1: 8-Cloroisoquinolina

[181] A uma solução de 8-aminoisoquinolina (J. Med. Chem,

2005, 48, 744-52) (1 mmol) em ácido clorídrico concentrado adicionou-se uma solução de nitrito de sódio (1,2 mmol) em água. A diazotização foi conduzida a 0°C. A solução fria de sal de diazônio foi adicionada a uma solução de cloreto cuproso em ácido clorídrico concentrado a 0°C. A solução fria foi aquecida até temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após 3 horas, a solução foi aquecida a 60°C durante 30 min. A mistura de reação foi basificada e extraída com dietil éter. O éter foi lavado com ácido sulfúrico concentrado frio e salmoura. O éter foi secado sobre sulfato de sódio anidro e evaporado sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado em coluna para produzir um líquido amarelo-pálido.

[182] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 7.73 - 7.85 (2H, m); 7.93 - 7.95 (1H, d, J = 5.7 Hz ); 7.98 - 8.01 (1H, d, J = 7.8 Hz ); 8.64 - 8.66 ( 1H,d, J = 5.4 Hz ); 9.55 ( 1H,s )

[183] Etapa 2: 8-cloro-5-nitroisoquinolina

[184] A uma solução de 8-cloroisoquinolina (1 mmol) em ácido sulfúrico concentrado a 0°C adicionou-se nitrato de potássio (1,1 mmol). A mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura de reação foi basificada. O precipitado sólido foi purificado em coluna para produzir um sólido amarelo-pálido.

[185] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 7.76 - 7.79 ( 1H, d , J = 8.4 Hz ); 8.48 - 8.51 ( 1H, d , J = 8.4 Hz ); 8.53 - 8.55 ( 1H, d , J = 6 Hz ); 8.86 - 8.88 ( 1H, d , J = 6.3 Hz ); 9.84 ( 1H , s )

[186] Etapa 3: 8-cloroisoquinolin-5-amina

[187] A uma solução de 8-cloro-5-nitroisoquinolina (1

mmol) em ácido acético, pó de zinco (10 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi refluxada durante 5 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e filtrada em placa de celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir o composto desejado.

[188] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 6.22 ( 2H, bs ); 6.81 – 6.84 ( 1H, d, J = 8.1 Hz ); 7.45 – 7.48 ( 1H, d, J = 8.1 Hz ); 8.01 – 8.03 ( 1H, d, J = 5.7 Hz ); 8.49 – 8.51 ( 1H, d, J = 6 Hz ); 9.36 ( 1H, s)

Intermediário 5 1-metilisoquinolin-5-amina

[189] Etapa 1: 1-metil-5-nitroisoquinolina

[190] A uma solução de 1-metil isoquinolina (Aldrich) em ácido sulfúrico concentrado a 0°C adicionou-se nitrato de potássio (1,1 mmol). A mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura de reação foi basificada. O precipitado sólido foi purificado em coluna.

[191] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 2.98 ( 3H, s ); 7.84 – 7.89 ( 1H, t, J = 7.9 Hz ); 8.08 – 8.10 ( 1H, d, J = 5.4 Hz ); 8.57 – 8.60 ( 2H, m ); 8.66 – 8.69 ( 1H, d, J = 8.4 Hz )

[192] Etapa 2: 1-metilisoquinolin-5-amina

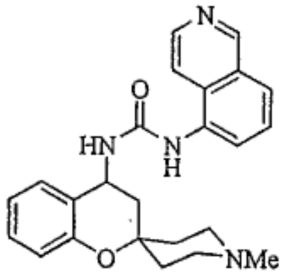
[193] Uma solução de 1-metil-5-nitroisoquinolina em etanol foi hidrogenada na presença de paládio a 10% sobre carbono a 60 psi durante 4 horas. A mistura de reação foi filtrada em placa de celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo para dar o composto desejado na forma de um sólido amarelo-pálido.

[194] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ2.78 ( 3H, S ); 5.91 ( 2H, bs ); 6.85 ( 1H, m ); 7.30 ( 2H, m ); 7.79 ( 1H, d ); 8.18 – 8.19 ( 1H, d, J = 3.9 Hz)

[195] Intermediário 6: Tieno[2,3-c]piridin-3-amina

[196] Tieno[2,3-c]piridin-3-amina foi preparado conforme descrito em WO 2006/063178.

[197] Exemplo 1: (±)1-{3,4-Dihidro-1'-(metil)espiro-[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4-il}-3-(isoquinolin-5-il)uréia




[198] Exemplo 1: (±)1-{3,4-Dihidro-1'-(metil)espiro-[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4-i}-3-(isoquinolin-5-i)uréia

[199] Uma solução de 2´-hidroxi acetofenona (10 mmol), N-metilpiperidona (10 mmol) e pirrolidina (20 mmol) em metanol foi refluxada durante 15 horas. A mistura de reação foi então resfriada à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com $NaHCO_3$ sat. seguido de HCl 6N. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com $NaHCO_3$ sat. seguido de HCl 6N. A camada de HCl foi separada e basificada até pH 9. O produto foi extraído em acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada sobre $Na_2SO_4$ e concentrada em vácuo para produzir o produto desejado em rendimento quantitativo.

[200] H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 1.76 (2H, m, $CH_2$); 2.04 (2H, m, $CH_2$); 2.33 (3H, s, $CH_3$); 2.43 (2H, t, J = 11.1); 2.60 (2H, m, $CH_2$); 2.72 (2H, s, $CH_2$); 7.22 (2H, m, 2 x ArH); 7.50 (1H, m, ArH); 7.86 (1H, dd, J = 2.1 & 8.4 Hz).

[201] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-(hidroxiimino)-1'-metil-espiro-[2H]-1-benzopiran-2,4'-piperidina: Uma solução de 3,4-

Dihidro-espiro-1'-metil-2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin-4-ona (10 mmol) e hidroxilamina.HCl (15 mmol) em etanol (20 ml) foi refluxada durante 5 horas na presença de hidróxido de sódio (50 mmol em 5 ml de água). A mistura de reação foi então resfriada até temperatura ambiente e tratada com $NH_4Cl$ sat. 3,4-dihidro-4-(hidroxiimo)-1'-metil-espiro-[2H]-1-benzopiran-2,4'-piperidina separado na forma de um precipitado. Foi então filtrada e lavada com água.

[202] $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.57-1.77 (4H, m, 2 x $CH_2$); 2.19 (3H, s, $CH_3$); 2.28 (2H, t, J = 9.9); 2.46 (2H, m, $CH_2$); 2.76 (2H, s, $CH_2$); 6.91 (2H, m, 2 x ArH); 7.26 (1H, m, ArH); 7.74 (1H, d, J = 7.8 Hz); 11.29 (1H, s, OH).

[203] Etapa III: (±)4-Amino-3,4-Dihidro-espiro-1'-metil-2H-1-benzopiran-2,4'-piperidina. Ditrifluroacetato(2TFA): A uma solução de 3,4-Dihidro-4-(hidroxiimino)-1'-metil-espiro-[2H]-1-benzopiran-2,4'-piperidina (0.5g) em etanol (10 ml) e NaOH aq. (2N, 10 ml), adicionou-se liga da Ni-Al (0.75g). A suspensão foi então agitada à temperatura ambiente durante 15 h. A mistura de reação foi então filtrada em placa de celite e lavada com etanol. O etanol foi evaporado e o resíduo recolhido em THF e tratado com anidrido Boc (1,5 eq.). O composto desejado foi então extraído em acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada sobre $Na_2SO_4$ e concentrada em vácuo para produzir um resíduo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e tratado com ácido trifluoroacético à temperatura ambiente durante 24 h. O solvente e ácido trifluoroacético foram evaporados sob vácuo para produzir o 4-Amino-3,4-Dihidro-espiro-1'-metil-2H-1-benzopiran-2,4'-piperidina desejado.2TFA em rendimento quantitativo.

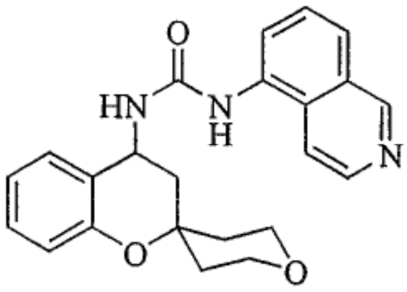
[204] $^1$H NMR (MeOH- $d_4$): $\delta$ 1.81-2.15 (5H, m, 2 x $CH_2$ & CH); 2.30 (1H, dd, J = 13.2 & 6.6 Hz, CH); 2.84 (3H, s, $CH_3$); 3.07 (1H, m, CH); 3.25 (1H, m, CH); 3.41 (2H, m, $CH_2$); 4.61 (1H, dd, J = 6.9 & 11.1 Hz, CH); 6.96 (2H, m, 2 x ArH); 7.24 (1H, t, J = 7.5 Hz, ArH); 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[205] Etapa IV: (±)1-{3,4-Dihidro-1'-(metil)espiro-[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-4-il}-3-(isoquinolin-5-il)uréia : Uma solução de N-(5-isoquinolinil)carbamato de fenila (1 mmol) e 4-Amino-3,4-Dihidro-espiro-1'-metil-2H-1-benzopiran-2,4'-piperidina.2TFA (1 mmol) em DMSO foi agitada na presença de uma base tal como trietilamina (2 mmol). Algumas gotas de água foram adicionadas à mistura de reação. A uréia desejada foi precipitada, filtrada e lavada com água.

[206] $^1$H NMR (MeOH- $d_4$): $\delta$ 1.62-1.87 (5H, m, 2 x $CH_2$ & CH); 2.12-2.34 (5H, m, 2 x CH & $CH_3$); 2.56 (3H, m, CH & $CH_2$); 5.08 (1H, dd, J = 6.6 & 10.8 Hz, CH); 6.73 (1H, d, J = 8.4 Hz, ArH); 6.84 (1H, t, J = 7.8 Hz, ArH); 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz, ArH); 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz, ArH); 7.59 (1H, t, J = 7.8 Hz, ArH); 7.78 (1H, d, J = 7.5 Hz, ArH); 7.84 (1H, d, J = 6.3 Hz, ArH); 8.09 (1H, d, J = 7.5 Hz, ArH); 8.36 (1H, d, J = 6.0 Hz, ArH); 9.13 (1H, s, ArH). Ponto de fusão: 130°C; IR (KBr): 3341, 1698, 1551, 1234, 757.

[207] Os compostos nos Exemplos 2 foram preparados de acordo com o método descrito no Exemplo 3, utilizando substratos apropriadamente substituídos em $R^1$-$R^2$.

[208] Exemplo 2: (±)1-(2',3, 3',4, 5',6'-Hexahidroespiro-[2H-1-benzopirano-2,4'-piran]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia



[209] Etapa I: 2',3,3',4,5',6'-Hexahidroespiro-[2H]-1-benzopiran-2,4'-[4H]piran-4-ona:

[210] Etapa II: 2',3,3',4,5',6'-Hexahidro-4-(hidroxiimino)-espiro-[2H]-1-benzopiran-2,4'-[4H]pirano:

[211] Etapa III: (±)4-Amino-2',3, 3',4, 5',6'-hexahidroespiro-[2H]-1-benzopiran-2,4'-[4H]-pirano. $^{1}$HNMR ($CDCl_3$): $\delta$ 1.68 - 1.90 (7H, m); 2.17 (1H, dd, J = 6.3 & 13.2 Hz); 3.76 - 3.88 (3H, m); 3.98 - 4.14 (2 H, m); 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.99 (1H, t, J = 6.0 Hz); 7.21 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.48 (1H, d, 7.8 Hz).

[212] Etapa IV: (±)1-(2',3,3',4,5',6'-Hexahidroespiro-[2H-1-benzopiran-2,4'-piran]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[213] $^{1}$H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 1.72 - 1.85 (5H, m); 2.28 (1H, dd, J = 6.6 & 13.5 Hz); 3.61 - 3.79 (4H, m); 5.05 (1H, m); 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.94 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.19 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.63 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.36 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.55 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.73 (1H, s); 9.29 (1H, s); Ponto de fusão: 220°C; IR (KBr): 3323, 1635, 1560, 1483, 1236, 753.

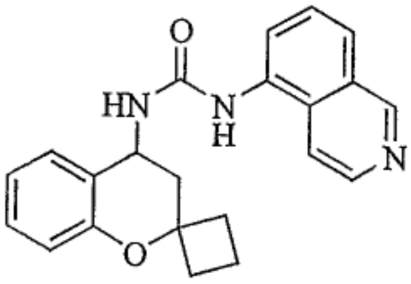
[214] Exemplo 3: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[215] Etapa I: 3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan-4-ona] : Uma solução de 2'-hidroxi acetofenona (10 mmol), ciclobutanona (10-20 mmol) e pirrolidina (20 mmol) in metanol foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com HCl 6N. A camada orgânica foi separada, secada sobre $Na_2SO_4$ anidro e concentrada em vácuo para produzir o produto bruto que, quando da purificação por cromatografia de coluna produziu o produto desejado na forma de um óleo amarelo.

[216] $^1$H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 1.66 - 1.79 (1H, m); 1.86 - 1.99 (1H, m); 2.13 - 2.21 (2H, m); 2.28 - 2.39 (2H, m); 2.90 (2H, s); 6.96 - 7.02 (2H, m); 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.85 (1H, d, J = 7.8 Hz).

[217] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-(hidroxiimino)-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] : O composto foi sintetizado utilizando o processo descrito na Etapa-II do Exemplo 1

[218] $^1$H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 1.70 - 1.79 (1H, m); 1.82 - 1.97 (1H, m); 2.07 - 2.15 (2H, m); 2.22 - 2.37 (2H, m); 3.07 (2H, s); 6.89 - 6.95 (2H, m); 7.25 - 7.30 (2H, m); 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz).



[219] Etapa III: (±) Cloridrato de 4-Amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'ciclobutano]: Foi sintetizado utilizando o processo descrito na Etapa-III do Exemplo 1

[220] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.67-2.36 (8H, m); 4.57 (1H, m); 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.98 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.26 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.59 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.73 (3H, b).

[221] Essa amina foi resolvida utilizando ácido R e S-mendélico em acetonitrila para dar (-) 4-Amino-3,4-dihidro-espiro-2H-1-benzopiran-2,1'ciclobutano e (+) 4-Amino-3,4-dihidro-espiro-2H-1-benzopiran-2,1'ciclobutano respectivamente.

[222] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) para (-) amina: δ 1.56-1.82 (3H, m); 1.93-2.14 (3H, m); 2.24-2.36 (2H, m); 3.83-3.89 (1H, m); 6.70 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.84 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.06 (1H, t, J = 8.4 Hz); 7.50 (1H, d, J = 7.5 Hz). Esse composto possui configuração R [Ref. Tetrahedron 55 (1999) 7555-7562]

[223] Etapa IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia :Foi sintetizado utilizando o processo descrito na Etapa-IV do Exemplo 1.

[224] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.73 - 1.97 (3H, m); 2.15 - 2.32 (4H, m); 2.42 (1H, m); 5.02 (1H, m); 6.82 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.93 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.18 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.31 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.62 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, J = 6.0

Hz); 8.39 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.74 (1H, s); 9.29 (1H, s); Ponto de fusão: 246°C; IR (KBr): 3326, 3277, 1627, 1563, 1239, 753.

[225] (±) Cloridrato de 4-Amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'ciclobutano] foi resolvido conforme descrito na Etapa III do Exemplo 3, e reagido com o carbamato apropriado para formar os compostos descritos no Exemplo 4 e Exemplo 5.

[226] Exemplo 4: (+)1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[227] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) para sal de cloridrato: $\delta$ 1.72 - 1.98 (3H, m); 2.08- 2.50 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.91 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.14 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.29 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.59 (1H, bm); 7.93 (1H, t, J = 8.1 Hz); 8.10 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.72 (3H, bm), 9.60 (1H, s); 9.80 (1H, s)

[228] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) para sal de sulfato : $\delta$ 1.72 - 2.00 (3H, m); 2.08- 2.50 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.93 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.10-7.18 (2H, m); 7.30 (1H, d, J = 6.8 Hz); 7.96 (1H, t, J = 8.1 Hz); 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.44 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.66 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.73 (1H, d, J = 6.3 Hz); 9.10 (1H, s); 9.83 (1H, s)

[229] IR (KBr): 3275, 3072, 2926, 1643, 1556, 1315, 1276, 1179, 1037, 866, 805, 755.

[230] $[\alpha]^{25}$= +54 to + 57°(c = 1, metanol)

[231] Exemplo 5: (-)1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[232] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) para sal de cloridrato : $\delta$ 1.72 - 1.98 (3H, m); 2.08- 2.50 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.91 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.14 (1H, t, J = 7.5

Hz); 7.29 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.59 (1H, bm); 7.93 (1H, t, J = 8.1 Hz); 8.10 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.72 (3H, bm), 9.60 (1H, s); 9.80 (1H, s)

[233] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) para sal de sulfato : $\delta$ 1.72 – 2.00 (3H, m); 2.08– 2.50 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.93 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.10–7.18 (2H, m); 7.30 (1H, d, J = 6.8 Hz); 7.96 (1H, t, J = 8.1 Hz); 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.44 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.66 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.73 (1H, d, J = 6.3 Hz); 9.10 (1H, s); 9.83 (1H, s)

[234] IR (KBr): 3275, 3072, 2926, 1643, 1556, 1315, 1276, 1179, 1037, 866, 805, 755.

$[\alpha]^{25}$= +54 to + 57°(c = 1, metanol)

[235] Os Exemplos de 6 a 30 foram preparados de acordo com o método descrito no Exemplo 3, utilizando um carbamato apropriadamente substituído.

[236] Exemplo 6: (±) 1-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)uréia

[237] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.71-1.98 (3H, m); 2.10 – 2.45 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz); 6.92 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.17 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.31 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.77 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.02 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.72 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.85 (1H, s); 9.53 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3308, 2987, 2942, 1633, 1570, 1483, 1373, 1311, 1269, 1243, 830, 752; MS ($M^+$+1): 394.1

[238] Exemplo 7: (±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(3-metilisoquinolin-5-il)uréia

[239] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.69 – 1.96 (3H, m); 2.12 – 2.45

(5H, m); 2.64 (3H, s); 5.01 (1H, m); 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.92 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.03 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.18 (1H, t, J = 8.4 Hz); 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.53 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz); 8.33 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.64 (1H, s); 9.18 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3309, 1627, 1565, 1238; MS ($M^+$+1): 374.1

[240] Exemplo 8: (±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(1-metilisoquinolin-5-il)uréia

[241] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.72 - 1.96 (3H, m); 2.15 - 2.43 (5H, m); 2.89 (3H, s); 5.02 (1H, m); 6.81 (1H, d, J = 7.5 Hz); 6.92 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.18 (1H, t, J = 5.7 Hz); 7.30 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.61 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.79 (1H, d, J = 6.3 Hz); 7.86 (1H, d, J = 8.1 Hz); 8.36 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.39 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.69 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3308, 1631, 1560, 1233; MS ($M^+$+1): 374.2

[242] Exemplo 9: (±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(2-oxoisoquinolin-5-il)uréia

[243] Esse composto foi sintetizado oxidando-se (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (exemplo 3) utilizando ácido metacloroperbenzóico (3.0 eq) em clorofórmio ou diclorometano à temperatura ambiente.

[244] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.73 - 1.97 (3H, m); 2.15 - 2.42 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.78 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.93 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.18 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.39 - 7.63 (3H, m); 7.78 (1H, m); 8.00 - 8.21 (4H, m); 8.94 (1H, s).

[245] Exemplo 10: (+) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(2-oxoisoquinolin-5-il)uréia

[246] Este composto foi sintetizado oxidando-se (-)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (Exemplo 4) utilizando-se ácido metacloroperbenzóico (3.0 eq) em clorofórmio ou diclorometano à temperatura ambiente.

[247] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.73 - 1.97 (3H, m); 2.15 - 2.42 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.78 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.93 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.18 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.39 - 7.63 (3H, m); 7.78 (1H, m); 8.00 - 8.21 (4H, m); 8.94 (1H, s).

[248] Exemplo 11: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)uréia

[249] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.70-1.98 (3H, m); 2.13 - 2.39 (5H, m); 5.01 (1H, m); 6.80 (1H, d, J = 7.5 Hz); 6.90(1H, t, J = 7.2Hz); 7.19 (2H, dd, J = 7.5. Hz); 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.04 (1H, s,); 10.73 (1H, s,); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3310, 3272, 1634, 1563, 1233; MS ($M^+$+1): 399.20

[250] Exemplo 12: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)uréia

[251] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.75-1.98 (3H, m); 2.06-2.34 (5H, m); 3.82-4.17 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.65-6.96 (3H, m); 7.10-7.34 (4H, m); 7.68-7.79 (1H, m); 7.97-8.07 (1H, s); 8.66-8.78 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3359, 3278, 1640, 1551, 1234; MS ($M^+$+1): 363.24

[252] Exemplo 13: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)uréia

[253] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.75-1.98 (3H, m); 2.06-2.34 (5H, m); 3.82-4.17 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.65-6.96 (3H, m); 7.10-7.34 (4H, m); 7.68-7.79 (1H, m); 7.97-8.07 (1H, s); 8.66-8.78 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3359, 3278, 1640, 1551, 1234; MS ($M^+$+1): 363.24

[254] Exemplo 14: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)uréia

[255] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.65-2.03 (3H, m); 2.04-2.47 (5H, m);3.79 (3H, s); 5.02 (1H, m); 6.76-6.86 (1H, d, J = 7.2 Hz); 6.87 - 7.05 (2H, t, J = 10.3 Hz); 7.06-7.38 (3H, m); 7.44-7.65 (2H, m);10.32-10.73(1H, bs); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3354, 1677,1577, 1470, 1239

[256] MS ($M^+$+1): 396.18

[257] Exemplo 15: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)uréia

[258] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ1.65-1.98 (3H, m); 2.05-2.47 (5H, m); 4.09- 4.25 (3H, s); 4.93- 5.07 (1H, m); 6.61-6.76 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.77- 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.86 - 6.98 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.08 - 7.23 (2H, m); 7.24-7.36 (2H, d, J = 7.5 Hz);7.48 - 7.56(2H, d, J = 6.6 Hz); 8.18 - 8.26 (1H, s); 8.52-8.64 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3317, 1628, 1566, 1239; MS ($M^+$+1): 363.39

[259] Exemplo 16: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(5-ter-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)uréia

[260] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ1.23-1.44 (9H, s); 1.65-1.98 (3H, m); 2.03-2.47(5H, m); 4.90- 5.05 (1H, m); 6.74-6.83 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.84-6.93 (1H, t, J = 7.3 Hz); 6.94-7.04 (1H, m); 7.11-7.23 (1H, m); 10.59-10.98 (1H, bs); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3385,1697, 1521, 1453,1238; MS ($M^+$+1): 373.14

[261] Exemplo 17: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-[5-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-il])uréia

[262] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ1.64-2.02 (3H, m); 2.04-2.35 (5H, m); 4.94-5.09 (1H, m);6.75-6.84 (1H, d, J = 7.5 Hz); 6.86-7.01 (2H, m); 7.12-7.28 (2H, m); 7.53-7.68 (3H, d, J = 9.9 Hz); 7.74-7.89 (2H, m); 10.52-10.68 (1H, bs); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3339, 1641, 1555, 1233; MS ($M^+$+1): 468.16

[263] Exemplo 18: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)uréia

[264] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.68-2.03 (3H, m); 2.04-2.32 (4H, m); 2.34-2.44 (4H, m); 4.92-5.09 (1H, m);6.72-6.86 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.88-6.97 (1H, m); 7.08-7.30 (4H, m); 7.43-7.58 (1H, m); 7.61-7.76 (1H, s); 10.48-10. 63 (1H, bs); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3331, 1673, 1527, 1237; MS ($M^+$+1): 380.12

[265] Exemplo 19: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(1-acetil-1H-indazol-5-il)uréia

[266] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.66-2.04 (3H, m); 2.06-2.43 (5H, m); 2.66-2.78 (3H, s) 4.93-5.09 (1H, m); 6.75- 6.86 (2H, d, J = 7.8 Hz); 6.88-6.98 ( 1H, t, J = 6.9 Hz ); 7.13- 7.22 (1H, m); 7.25-7.34 (1H, d, J = 6.9 Hz ); 7.45-7.60 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.82- .97 (2H, t, J = 9.1 Hz); 8.39 - 8.47 (1H, s); 8.95-9.07 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3328, 1734, 1633,

1562, 1239; MS ($M^+$+1): 391.16

[267] Exemplo 20: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(tieno[2,3-c] piridin-3-il)uréia

[268] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.50-2.02 (3H, m ); 2.03-2.39 (5H, m); 4.86-5.09 (1H, m); 6.60-7.05 (3H, m); 7.08-7.45 (2H, m); 7.65-7.89 (1H, s); 7.90-8.15 (1H, s); 8.44-8.68 (1H, s ); 8.90-9.39 (2H, d); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3335, 1686, 1543, 1233; MS ($M^+$+1): 366.35

[269] Exemplo 21: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-([5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-)uréia

[270] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ1.60-2.05 (3H, m); 2.07-2.38 (5H, m); 4.92-5.13 (1H, m); 6.71-6.86 (1H, d, J = 7.2 Hz); 6.87-6.98 (1H, t, J = 8.4 Hz); 7.02-7.27 (3H, m ); 7.64- 7.78 (2H, d, J = 8.4 Hz ); 7.79-7.96 (2H, d, J = 7.8 Hz); 10.94-11.12 (1H, bs ); IR (KBr)

[271] ($cm^{-1}$): 3390, 1701, 1448, 1240; MS ($M^+$+1): 471.27

[272] Exemplo 22: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)uréia

[273] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.62-2.03 (3H, m); 2.05-2.37 (11H, m); 4.98-5.15 (1H, m); 6.66-6.97 (3H, m); 7.05-7.36 (2H, m); 9.55 - 9.86 (2H, bs ); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3223, 1681, 1533, 1235;

[274] MS ($M^+$+1): 339.20

[275] Exemplo 23: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)uréia

[276] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.63-1.91 ( 3H, m); 1.92-2.39

(5H, m); 5.03–5.21 (1H, m) 6.73–6.87 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.88–6.97 (1H, m); 7.09–7.33 (3H, m); 7.46–7.68 (2H, m); 8.52 – 8.67 (1H, d, J = 8.4 Hz ); 11.28 – 11.52 (1H, bs); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3235, 1686, 1557, 1250; MS ($M^+$+1): 384.25

[277] Exemplo 24: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)uréia

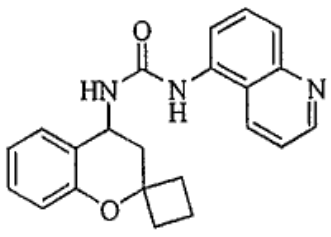
[278] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.62–2.03 (3H, m); 2.05–2.34 (5H, m); 4.92–5.18 (1H, m); 6.64- 7.01 (2H, m); 7.03–7.37 (3H, m); 8.06 – 8.52 ( 4H, m); 11.08–11.37 (1H, bs )

[279] IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3389, 1701, 1586, 1231; MS ($M^+$+1): 436.12

[280] Exemplo 25: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(2-furilmetil)uréia

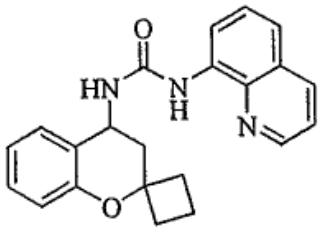
[281] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.60–1.91 (3H, m); 1.95–2.37 (5H, m); 4.13–4.38 (2H, s); 4.81–4.99 (1H, m ); 6.18–6.27 (1H, s ); 6.28- .49 (3H, m); 6.69–6.78 (1H, d, J = 7.2 Hz); 6.70–6.94 (1H, t, J = 6.9 Hz ); 7.16–7.23 (2H, m ); 7.54–7.65 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3339, 1621, 1483, 1241; MS ($M^+$+1): 313.24

[282] Exemplo 26: (±) 1-(3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(quinolin-5-il) uréia




[283] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.70–1.97 (3H, m); 2.12–2.57 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.90 – 6.99 (2H, m); 7.18 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.31 (1H, d, J = 7.2 Hz);

7.58 (1H, dd, J = 3.9 & 8.4 Hz); 7.71 (2H, m); 8.14 (1H, m); 8.50 (1H, d, J = 8.7 Hz); 8.75 (1H, s); 8.91 (1H, m).IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3327, 1629, 1560, 1234.MS ($M^+$+1): 360.24.



[284] Exemplo 27: (±)1-(3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-8-il) uréia

[285] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.70-1.98 (3H, m); 2.12 - 2.57 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.93 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.04 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.18 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.32 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.72 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.80 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.23 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.51 (1H, d, J = 5.7 Hz); 9.00 (1H, s); 9.52 (1H, s).IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3310, 3272, 1634, 1563, 1233.MS ($M^+$+1): 360.20.

[286] Exemplo 28: N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N'-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-il uréia (N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N'-3,4-dihidro-2H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-il uréia)

[287] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.70-1.97 (3H, m); 2.10-2.57 (5H, m); 5.00 (1H, m); 6.80 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.90 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.17 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.26 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.50-7.60 (2H, m); 8.07 (1H, d, J = 6.0 Hz); 9.35 (1H, s).

[288] IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3377, 3312, 3288, 1665, 1555, 1239; MS ($M^+$-1): 349.11.

[289] Exemplo 29: N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N'-

3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-il uréia (N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N'-3,4-dihidro-2H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-il uréia)

[290] Este composto foi preparado através do mesmo método descrito no exemplo I de 4-amino-3,4-dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] e 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilcarbamato de fenila, M.P. 241-242 °C.

[291] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.70-1.96 (3H, m); 2.12 - 2.57 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.80 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.90 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.16 (1H, t, J = 6.6 Hz); 7.27 (1H, d, J = 6.9 Hz); 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.54-7.70 (3H, m); 8.31 (1H, d, J = 6.9 Hz); 9.22 (1H, s). IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3320, 1568, 1238, 750; MS ($M^+$+1): 367.07.

[292] Exemplo 30: N'-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-N-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-il uréia (N'-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-N-3,4-dihidro-2H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-iluréia)

[293] Este composto foi preparado através do mesmo método descrito no Exemplo I de 4-amino-3,4-dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] e 1-oxo-1,2-

[294] dihidroisoquinolin-5-ilcarbamato de fenila, m.p. >250 °C; $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.70-1.96 (3H, m); 2.04 - 2.60 (5H, m); 4.98 (1H, m); 6.67 (1H, m); 6.74-6.82 (1H, m); 6.92-6.96 (1H, m);6.97-7.03 (1H, m); 7.06-7.36 (3H, m); 7.38-7.50 (1H, m); 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz); 8.25 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.43 (1H, brs) 11.34 (1H, brs); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3436, 1666, 1629, 1238; MS ($M^+$-1): 374.35.

[295] Exemplo 31: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(piridin-3-ilmetil)uréia

[296] Uma solução de 3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-

2,1'-ciclobutan]-4-ilcarbamato de fenila (1 mmol) e 2-(amino metil) piridina (1 mmol) em dimetilsulfóxido foi agitado à temperatura ambiente na presença de uma base tal como trietilamina (2 mmol). Algumas gotas de água foram adicionadas à mistura de reação. O produto precipitou, foi filtrado e lavado com água. Foi então purificado através de cromatografia de coluna para dar a uréia desejada na forma de um sólido branco.

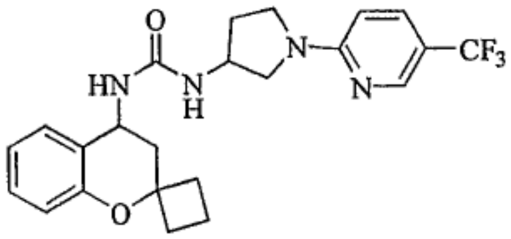
[297] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.70-1.97 (3H, m); 2.12-2.29 (5H, m); 4.30 (2H, d); 4.90 (1H, m); 6.47 (2H; t); 6.74 (1H, d, J= 7.2 Hz);6.85 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.12 (2H, m); 7.37 (1H, m,); 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.46 (1H, d, J = 1.2 Hz); 8.52 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3327, 1625, 1555, 1254; MS ($M^+$+1): 324.26.

[298] Os Exemplos de 32 a 39 foram preparados de acordo com o método descrito no Exemplo 31 utilizando o $R^8$ apropriadamente substituído.

[299] Exemplo 32: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(piridin-2-il metil)uréia

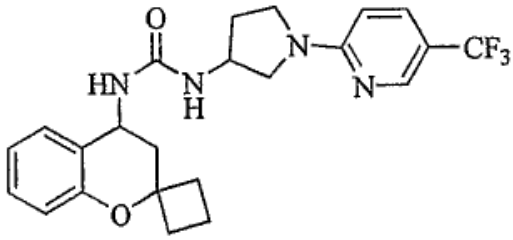
[300] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.69 - 1.90 (3H, m); 2.00 - 2.36 (5H, m); 4.38(2H, d, J = 5.1 Hz); 4.90 (1H, m); 6.55 (2H, m); 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.85 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.14 (2H, m,); 7.31 (2H, m,); 7.78 (1H, t, J=6.3 Hz); 8.50 (1H, d); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3308, 1626, 1127, 1037, 751; MS ($M^+$+1): 324.21

[301] Exemplo 33:1-((R)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-((S)-1-(4-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)uréia



[302] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.65 – 2.00 (5H, m); 2.08 – 2.44 (5H, m); 3.36 (1H, m); 3.52 (2H, t, J = 7.2 Hz); 3.73 (1H, dd, J = 6.0 & 10.8 Hz); 4.47 (1H, m); 4.78 (1H, d, J = 9.0 Hz); 4.90 (1H, d, J = 6.9 Hz); 5.08 (1H, m); 6.33 (1H, d, J = 8.7 Hz); 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz); 6.83 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.11 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.20 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.35 (1H, s). IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3400, 1633, 1613, 1328.MS ($M^+$+1): 447.

[303] Exemplo 34: 1-((R)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-((R)-1-(4-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)uréia

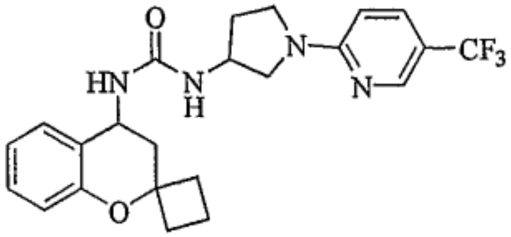


[304] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.66 – 2.00 (5H, m); 2.08 – 2.32 (5H, m); 3.53 (2H, b); 3.67 (1H, m); 4.33 (1H, m); 4.90 (1H, m); 6.17 (1H, d, J = 9.0 Hz); 6.34 (1H, d, J = 7.2 Hz); 6.60 (1H, d, J = 9.3 Hz); 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.87 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.11 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.17 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.76 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.40 (1H, s).IR (KBr)

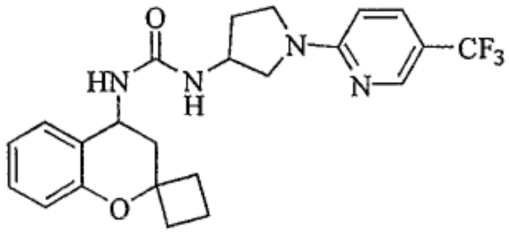
[305] ($cm^{-1}$): 3367, 1630, 1613, 1560, 1328, 1305, 1111.MS ($M^+$+1): 447.1.

[306] Exemplo 35: 1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-((R)-1-(4-

trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)uréia

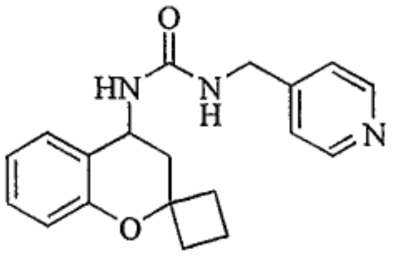


[307] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.65- 2.26 (7H, m); 2.33 - 2.49 (3H, m); 3.41 (1H, m); 3.60 (2H, t, J = 7.8 Hz); 3.82 (1H, dd, J = 5.7 & 11.1 Hz); 4.43 - 4.60 (3H, m); 5.12 (1H, m); 6.39 (1H, d, J = 8.7 Hz); 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.86 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.12 - 7.25 (2H, m); 7.62 (1H, dd, J = 2.7 & 8.7 Hz); 8.39 (1H, s).IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3349, 1631, 1613, 1562, 1521, 1328, 1110, 1079.MS ($M^+$+1): 447.



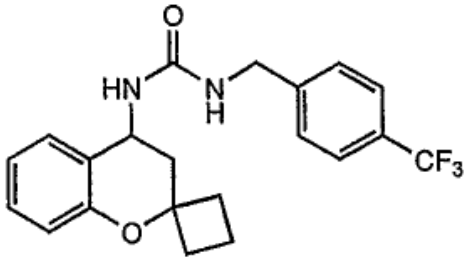
[308] Exemplo 36: 1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-((S)-1-(4-trifluorometilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)uréia

[309] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.65 - 2.26 (7H, m); 2.33 - 2.49 (3H, m); 3.41 (1H, m); 3.61 (2H, t, J = 7.8 Hz); 3.82 (1H, dd, J = 5.7 & 10.8 Hz); 4.44 - 4.60 (3H, m); 5.13 (1H, m); 6.38 (1H, d, J = 9.0 Hz); 6.80 (1H, d, J = 8.4 Hz); 6.88 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.12 - 7.25 (2H, m); 7.60 (1H, m); 8.38 (1H, s).IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3369, 1631, 1613, 1304, 1110, 1079.MS ($M^+$+1): 447.



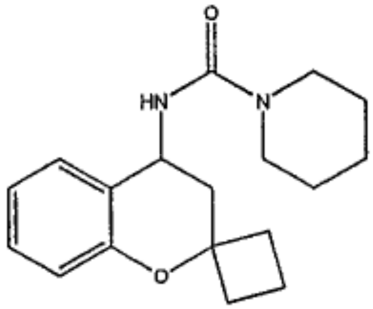
[310] Exemplo 37: 1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(piridin-4-il)metil uréia

[311] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.69 - 1.90 (3H, m); 2.00 - 2.36 (5H, m); 4.31 (2H, d, J = 4.8 Hz); 4.90 (1H, m); 6.54 (2H, m); 6.76 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.87 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.12 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.28 (2H, m); 7.52 (2H, m).IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3370, 1630, 1115, 1063.MS ($M^+$+1): 324.21.



[312] Exemplo 38: 1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(4-trifluorometilbenzil) uréia

[313] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.30 (2H, m); 2.08 (2H, m); 2.28 (2H, m); 4.36 (2H, dd); 4.89 (1H, m); 6. 49 (2H, dd, J = 7.2 Hz); 6.74 (1H,d J=6.9 Hz); 6.86 (1H, t); 7.13 (2H, m); 7.15 (2H, d, J = 7.2Hz); 7.71 (2H, d, J = 7.8 Hz).IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3351, 3306, 2943, 1627, 1574, 1455, 1421, 1236, 1120.MS ($M^+$+1): 391.07.



[314] Exemplo 39: N-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-ilpiperidino-1-carboxamida

[315] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.39-1.60 (m, 7H), 1.65-1.90 (m, 4H), 2.01-2.18 (m, 4H), 2.20-2.36 (m, 4H), 4. 98 (1H, m); 6.73 (2H, dd, J = 6.3 Hz); 6.86 (1H, t); 7.10 (1H, m).IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3318, 1618, 1528, 1235, 760.

[316] A primeira Etapa dos Exemplos 40 a 62 foi conduzida utilizando-se o procedimento descrito na etapa I do Exemplo 3 com uma acetofenona apropriadamente substituída. As Etapas de II a IV foram conduzidas seguindo o procedimento descrito na Etapa II a IV do Exemplo I.

[317] Exemplo 40: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[318] Etapa I: 3,4-Dihidro-6-metil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[319] $^1$H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 1.24 - 1.46 (2H, m); 1.60 - 1.79 (4H, m); 1.82 (3H, s); 2.92 (2H, s); 6.52 (1H, d, J = 8.4 Hz); 6.94 (1H, m); 7.08 (1H, s).

[320] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-6-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[321] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.63-1.84 (2H, m); 1.93-2.14 (4H, m); 2.21 (3H, s), 2.5 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.1Hz); 7.04 (1H, d, J = 8.1Hz); 7.52 (1H, s); 11.23 (1H, s).

[322] Etapa III: (±) Cloridrato de 4-Amino-3,4-dihidro-6-

metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[323] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.67 - 2.36 (11H, m); 4.50 (1H, m); 6.72 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.03 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.46 (1H, s); 8.80 (3H, b).

[324] Etapa IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[325] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.71 - 1.94 (3H, m); 2.08 - 2.44 (5H, m); 2.22 (1H, s); 4.98 (1H, m); 6.71 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.00 (1H, t, J = 10.5 Hz); 7.10 (1H, s); 7.63 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.76 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.39 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.55 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.71 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3341, 3276, 2935, 1668, 1576, 1566, 1495, 1220; MS ($M^+$+1): 375.1

[326] Exemplo 41: (±) 1-(3,4-Dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[327] Etapa I: 3,4-Dihidro-7-metil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[328] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[329] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.69-1.76 (2H, m); 1.93-2.14 (4H, m); 2.22 (3H, s), 2.88 (2H, s), 6.70 (2H, m); 7.57 (1H, d, J = 8.1Hz); 11.14 (1H, s).

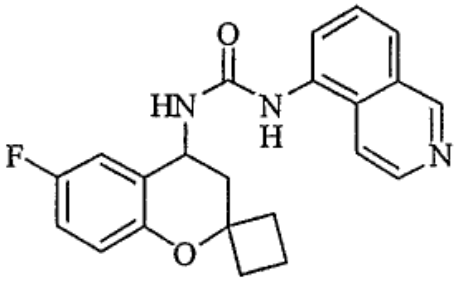
[330] Etapa III: (±) Cloridrato de 4-Amino-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[331] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.65 -2.30 (11H, m); 4.51 (1H, m); 6.67 (1H,s), 6.78 (1H, d, J = 8.5 Hz); 7.44 (1H, t, J = 8.1 Hz); 8.69 (3H, b).

[332] Etapa IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[333] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.76 - 1.94 (3H, m); 2.13 - 2.44

(5H, m); 2.24 (3H, s); 4.97 (1H, m); 6.64 (1H, s); 6.75 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.18 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.64 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.39 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.56 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.73 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3324, 1625, 1560, 1233; MS ($M^+$+1): 374.2




[334] Exemplo 42: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[335] Etapa I: 3,4-Dihidro-6-fluoro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[336] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.66 – 1.80 (1H, m); 1.86 – 1.99 (1H, m); 2.13 – 2.21 (2H, m); 2.24 – 2.39 (2H, m); 2.90 (2H, s); 6.96 (1H, dd, J = 4.5 & 9.0 Hz); 7.20 (1H, 8 linhas); 7.50 (1H, dd, J = 3.3 & 8.4 Hz).

[337] Etapa II: 3,4-Dihidro-6-fluoro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[338] Etapa III: (±) 4-Amino-3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[339] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.62- 2.56 (8H, m); 4.50 (1H, m); 6.85 (1H, m); 7.07 (1H, t, J = 9.0 Hz); 7.46 (1H, dd, J = 9.0 Hz); 8.29 (2H, b).

Resolução do racemato:

[340] A uma solução de (±) 4-Amino-3,4-dihidro-6-fluoroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (2.42 mmol,

500 mg), em álcool isopropílico (12 ml) adicionou-se uma solução de ácido R(-) mandélico (2.18 mmol, 333 mg) e agitou-se durante 12-24 h à temperatura ambiente. O sólido precipitado foi filtrado, secado e neutralizado com NaOH 2N para se obter (-) 4-amino-3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]amina na forma de um óleo amarelo (60 mg). Pureza HPLC: > 98 %, pureza quiral > 98 %. Para se obter (+) 4-Amino-3,4-dihidro-6-fluoroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano], seguiu-se o mesmo processo acima citado utilizando ácido S(+) mandélico em lugar de ácido R(-) mandélico como agente de resolução.

[341] Etapa IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[342] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.70 - 1.96 (3H, m); 2.08 - 2.46 (5H, m); 5.00 (1H, m); 6.84 (1H, dd, J = 5.1 & 9.0 Hz); 7.00 - 7.10 (3H, m); 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.36 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.77 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3315, 2937, 1633, 1567, 1487, 1212; MS ($M^+$+1): 379.2; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) para sal de cloridrato: $\delta$ 1.69 - 1.94 (3H, m); 2.09 - 2.48 (5H, m); 5.01 (1H, m); 6.83 (1H,dd, J = 4.8 & 8.7 Hz); 6.99 - 7.10 (2H, m); 7.62 (1H, m); 7.93 (1H, t, J = 8.1 Hz); 8.10 (1H, d, J = 8.1 Hz); 8.65 - 8.72 (3H, m); 9.54 - 9.59 (1H, m); 9.78 (1H, d, J = 2.4 Hz); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3280, 2934, 2679, 1698, 1544, 1486, 1211, 813.

[343] Exemplo 43: (+) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[344] (-) 4-Amino-3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] foi reagido com N-(5-isoquinolinil)carbamato de fenila para formar o composto da

Fórmula 43.

[345] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.73 – 1.95 (3H, m); 2.08 – 2.46 (5H, m); 4.66 (1H, m); 5.00 (1H, m); 6.84 (1H, dd, J = 5.1 & 9.0 Hz); 7.00 – 7.10 (3H, m); 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.36 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.77 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3367, 2934, 1642, 1552, 1489, 1211, 1169, 815; MS ($M^+$+1): 379.2

[346] Exemplo 44: (–) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[347] (+) 4-Amino-3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] foi reagido com N-(5-isoquinolinil)carbamato de fenila para formar o composto de fórmula 44.

[348] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.73 – 1.95 (3H, m); 2.08 – 2.46 (5H, m); 4.66 (1H, m); 5.01 (1H, m); 6.84 (1H, dd, J = 5.1 & 9.0 Hz); 7.00 – 7.10 (3H, m); 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.36 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.77 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3350, 2933, 1644, 1552, 1488, 1256, 1212, 1034, 815; MS ($M^+$+1): 379.2

[349] Exemplo 45: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[350] Etapa I: 3,4-Dihidro-6-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[351] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.71 – 1.82 (2H, m); 2.04 – 2.21 (4H, m); 2.90 (2H, s); 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz); 6.99 – 7.05 (2H, m); 9.40 (1H, s).

[352] Etapa II: 3,4-Dihidro-6-hidroxi-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[353] Etapa III: (±) 4-Amino-3,4-dihidro-6-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[354] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.63 -2.56 (8H, m); 4.44 (1H, m); 6.62 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.72 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.82 (3H, b); 9.22 (1H, s).

[355] Etapa IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[356] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.71 - 1.93 (3H, m); 2.08 - 2.44 (5H, m); 4.66 (1H, m); 4.97 (1H, m); 6.54 - 6.64 (2H, m); 7.76 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.39 (1H, d, J = 6.9 Hz); 8.55 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.73 (1H, s); 8.92 (1H, s); 9.29 (1H, s).

[357] Exemplo 46: (±) 1-(3,4-Dihidro-7-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[358] Etapa I: 7-Benziloxi-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[359] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.66 - 1.79 (2H, m); 2.05 - 2.30 (4H, m); 2.88 (2H, s); 3.34 (3H, s); 5.17 (2H, s); 6.64 (1H, d, J = 2.1 Hz); 6.69 (1H, dd, J = 2.7 & 9.0 Hz); 7.30 - 7.48 (5H, m); 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz).

[360] Etapa II: 7-Benziloxi-3,4-dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[361] Etapa III: (±) 4-Amino-3,4-dihidro-7-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano

[362] Este composto foi preparado através da hidrogenação de 7-Benziloxi-3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] na presença de Pd 10%/C em metanol. A amina foi isolada na forma de um sal de cloridrato.

[363] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.65- 2.36 (8H, m); 4.45 (1H,

m); 6.40 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.31-7.42 (2H, m); 8.50 (3H, b); 9.67 (1H, s).

[364] Etapa V: (±) 1-(3,4-Dihidro-7-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[365] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.72 - 1.92 (3H, m); 2.08 - 2.38 (5H, m); 4.66 (1H, m); 4.90 (1H, m); 6.19 (1H, s); 6.36 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.75 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.93 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.39 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.55 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.68 (1H, s); 9.28 (1H, s); 9.38 (1H, s).

[366] IR (KBr) (cm$^{-1}$): 3304, 1622, 1563, 1109; MS ($M^+$+1): 376.2

[367] Exemplo 47: (±) 1-(3,4-Dihidro-7-metoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[368] Etapa I: 3,4-Dihidro-7-metoxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[369] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.66 - 1.76 (1H, m); 1.86 - 1.99 (1H, m); 2.12 - 2.21 (2H, m); 2.27 - 2.38 (2H, m); 2.85 (2H, s); 3.84 (3H, s); 6.42 (1H, d, J = 2.4 Hz); 6.56 (1H, dd, J = 2.4 & 9.0 Hz); 7.80 (1H, d, J = 9.0 Hz).

[370] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-7-metoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[371] Etapa III: (±) 4-Amino-3,4-dihidro-7-metoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[372] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.67 - 2.36 (8H, m); 4.57 (1H, m); 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.98 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.26 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.59 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.73 (3H, b).

[373] Etapa IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-7-metoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[374] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.72 - 1.94 (3H, m); 2.08 - 2.43

(5H, m); 4.94 (1H, m); 6.39 (1H, s); 6.53 (1H, d, J = 9.0 Hz); 6.96 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.63 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.76 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.55 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.71 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3314, 1631, 1563; MS ($M^+$+1): 390.1

[375] Exemplo 48: 1-(6,8-Difluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[376] Etapa I: 3,4-Dihidro-6,8-difluoro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[377] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.71-1.87 (2H, m); 2.10-2.32 (4H, m); 3.08 (2H, s); 7.30 (1H, m); 7.70 (1H, m).

[378] Etapa II: 3,4-Dihidro-6,8-difluoro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[379] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.69-1.86 (2H, m); 1.97-2.25 (4H, m); 2.99 (2H, s); 7.25-7.36 (2H, m); 11.71 (1H, s).

[380] Etapa III: (±) 4-Amino-3,4-dihidro-6,8-difluoroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[381] $^1$H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 1.62- 2.56 (8H, m); 4.01 (1H, m); 6.73 (2H, m); 6.95 (1H, d).

[382] Esse composto foi resolvido utilizando tanto ácido R (-) como S (+) mandélico em IPA como solvente. A uma solução de 6,8-difluoro-3,4-dihidro-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-amina (1 mmol) em álcool isopropílico à temperatura ambiente sob agitação, adicionou-se uma solução de ácido R(-) mandélico em IPA lentamente no prazo de 10 minutos sob agitação, agitou-se a massa de reação durante 1-2 horas à temperatura ambiente e filtrou-se para dar (-) 4-Amino-3,4-dihidro-6,8-difluoroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] em 35-40% rendimento (em peso). Utilizando ácido

S (+) mandélico o enantiômero (+) foi obtido de forma similar.

[383] Etapa IV: (±) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[384] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.70 - 1.96 (3H, m); 2.08 - 2.46 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz); 7.11 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.21 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.60 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.94 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.33 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.56 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.79 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3313, 2935, 1633, 1568, 1483, 1226; MS ($M^+$+1): 397.1

[385] Exemplo 49: (±) 1-(8-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[386] Etapa 1: 8-Cloro-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[387] $^1$H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 1.64 - 1.79 (1H, m); 1.90 - 2.05 (1H, m); 2.15 - 2.26 (2H, m); 2.34 - 2.48 (2H, m); 2.94 (2H, s); 6.94 (1H, t, J = 8.4 Hz); 7.56 (1H, dd, J = 1.5 & 7.8 Hz); 7.79 (1H, dd, J = 1.5 & 8.4 Hz).

[388] Etapa II: 8-Cloro-3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.69-1.86 (2H, m); 2.00-2.20 (4H, m); 2.99 (3H, s), 6.94 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1Hz); 7.70 (1H, d, J = 8.1Hz); 11.53 (1H, s).

[389] Etapa III: (±) Cloridrato de 4-Amino-8-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.68-2.03 (4H, m); 2.23 (2H, brm); 2.39-2.62 (2H, m), 4.64 (1H, m); 7.00 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.44 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.55 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.72 (3H, b).

[390] Etapa V: (±) 1-(8-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-

benzopiran-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.75 - 2.45 (8H, m); 5.06 (1H, m); 6.93 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.27 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.33 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.63 (1H, t, J = 8.4 Hz); 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.94 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.37 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.57 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.78 (1H, s); 9.29 (1H, m).

[391] Exemplo 50: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[392] Etapa I: 3,4-Dihidro-7-fluoro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[393] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.64 - 1.80 (1H, m); 1.88 - 2.01 (1H, m); 2.13 - 2.23 (2H, m); 2.27 - 2.40 (2H, m); 2.89 (2H, s); 6.66 - 6.74 (2H, m); 7.84-7.89 (1H, dd, J = 6.9 & 8.7 Hz).

[394] Etapa II: 3,4-Dihidro-7-fluoro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[395] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.69-1.86 (2H, m); 1.97-2.19 (4H, m); 2.94 (2H, s); 6.79 (2H, m); 7.75 (1H, t, J = 8.8 Hz); 11.31 (1H, s).

[396] Etapa III: (±) 4-Amino-3,4-dihidro-7-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[397] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.63 - 2.06 (4H, m); 2.14-2.20 (2H,m); 2.29-2.39 (1H,m); 2.50-2.59 (1H,m); 4.55 (1H, m); 6.75 (1H, dd, J = 8.1 Hz); 6.85 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.68 (1H, m); 8.82 (3H, b).

[398] Etapa IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-7-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[399] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.70 - 1.98 (3H, m); 2.16 - 2.48 (5H, m); 4.99 (1H, m); 6.68 (1H, dd, J = 2.4 & 10.5 Hz); 6.78

(1H, t, J = 2.7 & 8.4 Hz); 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.33 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.66 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.80 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.98 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.39 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.57 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.79 (1H, s); 9.33 (1H, s).

- sal de cloridrato foi preparado utilizando acetato de etila saturado com ácido clorídrico.

[400] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) para sal de cloridrato: $\delta$ 1.70 – 1.99 (3H, m); 2.096 – 2.46 (5H, m); 5.00 (1H, m); 6.67 (1H, dd, J = 2.7 & 10.8 Hz); 6.76 (1H, t, J = 2.7 & 8.7 Hz); 7.32 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.61 (1H, m); 7.94 (1H, t, J = 7.8 Hz); 8.10 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.73 (3H, m); 9.61 (1H, m); 9.81 (1H, s).

[401] Exemplo 51: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-metoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[402] Etapa I: 6-metoxi-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[403] A uma solução de 3,4-Dihidro-6-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (Exemplo 12) (10 mmol) em dimetilformamida, iodometano (12 mmol) e carbonato de potássio (12 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. O solvente foi então evaporado e o resíduo dissolvido em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e separada. Foi então secada em $Na_2SO_4$ anidro e concentrada para produzir o produto desejado na forma de um óleo.

[404] $^1$H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 1.65 – 1.78 (1H, m); 1.86 – 1.99 (1H, m); 2.11 – 2.19 (2H, m); 2.25 – 2.36 (2H, m); 2.89 (2H, s); 3.80 (3H, s); 6.92 (1H, d, J = 9.3 Hz); 7.09 (1H, dd, J = 3.0 & 9.3 Hz); 7.28 (1H, d, J = 2.7 Hz).

[405] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-6-metoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[406] Etapa III: (±) 4-Amino-3,4-dihidro-6-metoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[407] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.67 - 1.2.36 (8H, m); 4.57 (1H, m); 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.98 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.26 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.59 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.73 (3H, b).

[408] Etapa IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-metoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[409] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.71 - 1.94 (3H, m); 2.08 - 2.43 (5H, m); 4.97 (1H, m); 6.74 - 6.84 (3H, m); 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.36 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.55 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.72 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3321, 1629, 1561, 1489, 1217; MS ($M^+$+1): 390.1.

[410] Exemplo 52: (±) 1-(6-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[411] Etapa I: 6-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[412] A uma solução de 3,4-Dihidro-6-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (do exemplo 12) (10 mmol) em DMF, brometo de ciclopentila (12 mmol) e $K_2CO_3$(12 mmol) foi adicionado e a mistura de reação aquecida a 60°C durante 12h. O solvente foi então evaporado e o resíduo dissolvido em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, e separada. Foi então secada em $Na_2SO_4$ anidro e concentrada para produzir o produto desejado na forma de óleo.

[413] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.56 - 1.98 (10H, m); 2.1 - 2.21

(2H, m); 2.24 – 2.37 (2H, m); 2.87 (2H, s); 4.72 (1H, m); 6.89 (1H, d, J = 9.0 Hz); 7.05 (1H, dd J = 3.0 & 9.0 Hz); 7.26 (1H, d, J = 3.0 Hz).

[414] Etapa II: 6-ciclopentiloxi-3,4-dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[415] Etapa III: (±) 4-Amino-6-ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[416] $^1$H NMR $CDCl_3$): δ 1.55-2.45 (16H, m); 4.17 (1H, m); 4.66 (1H, m); 6.71 (2H, m); 7.01 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[417] Etapa IV: (±) 1-(6-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[418] Esse composto foi preparado da mesma forma que (±) 4-Amino-6-ciclopentiloxi 3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] como na Etapa IV do exemplo 1.

[419] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.50 – 1.93 (11H, m); 2.08 – 2.44 (5H, m); 4.66 (1H, m); 4.97 (1H, m); 6.74 – 6.79 (3H, m); 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.64 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.35 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.55 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.74 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3368, 1641, 1553, 1489, 1169; MS ($M^+$+1):

[420] Exemplo 53: (±) 1-(7-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[421] Etapa I: 7-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[422] A uma solução de 3,4-Dihidro-7-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (10 mmol) (do exemplo 18) in DMF, brometo de ciclopentila (12 mmol) e $K_2CO_3$ (12 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a

60°C durante 12 h. O solvente foi então evaporado e o resíduo dissolvido em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e separada. Foi então secada em

[423] $Na_2SO_4$ anidro e concentrada para produzir o produto desejado na forma de um óleo.

[424] $^1H$ NMR ($CDCl_3$): δ 1.54 – 2.02 (10H, m); 2.04 – 2.28 (4H, m); 2.87 (2H, s); 4.90 (1H, m); 6.50 (1H, d, J = 2.7 Hz); 6.57 (1H, dd, J = 2.4 & 8.7 Hz); 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz).

[425] Etapa II: 7-ciclopentiloxi-3,4-dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[426] Etapa III: (±) 4-Amino-7-ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[427] $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.55 -2.56 (16H, m); 4.47 (1H, m), 4.78 (1H, m); 6.33 (1H, d, J = 2.7 Hz); 6.51 (1H, dd, J = 8.7 Hz); 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz); 8.73 (3H, b).

[428] Etapa IV: (±) 1-(7-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[429] $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.50 – 1.93 (11H, m); 2.08 – 2.44 (5H, m); 4.77 (1H, m); 4.94 (1H, m); 6.32 (1H, s); 6.48 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.96 (1H, d, J = 6.9 Hz); 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.75 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.92 (1H, d, J = 5.1 Hz); 8.38 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.55 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.69 (1H, s); 9.28 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3318, 2955, 1632, 1563, 1498; MS ($M^+$+1): 445.2

[430] Exemplo 54: (±) Cloridrato de 1-(7-Difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia.

[431] Etapa I: 7-Difluorometoxi-3,4-dihidro-4-oxo-

espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[432] A uma solução de 3,4-Dihidro-7-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (do exemplo 18) (10 mmol) em DMF (2.5 ml), $K_2CO_3$ foi adicionado e a mistura de reação aquecida a 85°C durante 2h. Gás de clorodifluorometano foi então borbulhado na reação à mesma temperatura durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e rapidamente resfriada com água gelada. O composto foi então extraído em acetato de etila. A camada orgânica foi então separada, secada sobre

[433] $Na_2SO_4$ anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto assim obtido foi purificado em cromatografia de coluna para dar o produto desejado.

[434] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.70 - 1.87 (2H, m); 2.02 - 2.30 (4H, m); 3.00 (2H, s); 7.13 (1H, d, J = 9.3 Hz); 7.20 (1H, t, J = 74.1 Hz); 7.40 - 8.45 (2H, m).

[435] Etapa II: 7-difluorometoxi-3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[436] Etapa III: (±) 4-Amino-7-difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[437] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.67 -2.56 (8H, m); 4.57 (1H, m); 6.68 (1H, s); 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.27 (1H, t, J = 72 Hz); 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.75 (3H, b).

[438] Etapa IV: (±) Cloridrato de 1-(7-Difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia.

[439] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.69 - 2.02 (3H, m); 2.10 - 2.48 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.62 (1H,d, J = 2.4 Hz); 6.74 (1H,dd, J = 2.1 & 8.4 Hz); 7.23 (1H, t, J = 74.1 Hz); 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.55 - 7.75 (1H, m); 7.93 (1H, t, J = 7.8 Hz);

8.11 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.68 – 8.75 (3H, m); 9.55 – 9.75 (1H, m); 9.81 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3399, 3041, 2990, 1698, 1544, 1121; MS ($M^+$+1):

[440] Exemplo 55: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-metilaminossulfonil- espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[441] Etapa I: 3,4-Dihidro-6-metilaminossulfonil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[442] Uma mistura de 3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (do exemplo 3) (10 mmol) e ácido clorossulfônico foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Foi então rapidamente resfriada com gelo seguido de água e o derivado de clorossulfonila foi extraído em clorofórmio. A camada orgânica foi separada, secada sobre $Na_2SO_4$ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi novamente dissolvido em clorofórmio e tratado com solução aq. de metilamina a -50°C e agitado durante 2 horas. A mistura de reação foi então diluída com clorofórmio e lavada com água. A camada orgânica foi separada, secada sobre $Na_2SO_4$ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi então purificado através de cromatografia de coluna para dar 3,4-Dihidro-6-metilaminossulfonil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] puro.

[443] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.72 – 1.92 (2H, m); 2.10 – 2.34 (4H, m); 2.40 (3H, d, J = 5.1 Hz); 3.09 (2H, s); 7.28 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.52 (1H, m); 7.91 (1H, dd, J = 2.4 & 9.0 Hz); 8.09 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[444] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-6-metilaminossulfonil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[445] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.71- 1.85 (2H, m); 2.00-2.06

(2H, m); 2.12-2.29 (2H, m); 2.38 (3H, d); 3.00 (2H,s); 4.57 (1H, m); 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.40 (1H, m); 7.62 (1H, dd, J = 8.4 Hz); 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz); 11.59 (1H, s).

[446] Etapa III: (±) 4-Amino-3,4-dihidro-6-metilaminossulfonil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[447] Etapa IV: (±) 1-(3,4-Dihidro -6-metilaminossulfonil-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan] -4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[448] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.69 - 2.02 (3H, m); 2.10 - 2.30 (3H, m); 2.34 - 2.48 (5H, m); 5.07 (1H, m); 7.00 (1H,d, J = 8.7 Hz); 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.35 (1H, q, J = 4.8 Hz); 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.64 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.75 (1H, s); 7.79 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.93 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.32 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.83 (1H, s); 9.30 (1H, s).

[449] Exemplo 56: (±) 1-(7-Difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(3-metilisoquinolin-5-il)uréia

[450] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.70 - 1.97 (3H, m); 2.10 - 2.46 (5H, m); 2.65 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.64 (1H, d, J = 2.1 Hz); 6.76 (1H,dd, J = 2.1 & 8.4 Hz); 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.23 (1H, t, J = 74.1 Hz); 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.50 (1H, d, J = 9.0 Hz); 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.75 (1H, s); 8.32 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.65 (1H, s); 9.19 (1H, s).

[451] Exemplo 57: (±) 1-(7-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(3-metilisoquinolin-5-il)uréia

[452] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.69 - 1.96 (3H, m); 2.11 - 2.48 (5H, m); 2.66 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.85 (1H, d, J = 9.0

Hz); 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.21 (1H, dd, J = 2.7 & 8.7 Hz); 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz); 7.54 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.73 (3H, m); 8.28 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.68 (1H, s); 9.20 (1H, s).

[453] Exemplo 58: (±) 1-(8-Ciano-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[454] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.76 - 2.08 (3H, m); 2.18 - 2.48 (5H, m); 5.05 (1H, m); 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.64 (2H, m); 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.94 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.34 (1H, d, J = 8.1 Hz); 8.56 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.81 (1H, s); 9.29 (1H, s).

[455] Exemplo 59: (+) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[456] Este composto foi preparado a partir de (-)4-amino-3,4-dihidro-6,8-difluoroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]conforme descrito na Etapa IV do Exemplo 1.

[457] $[\alpha]^{25}$= + 61.18 (c = 1, metanol)

[458] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.74-2.00 (3H, m); 2.16-2.37 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.96 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.11 (1H, d, J= 7.8 Hz); 7.20 (1H, t, J = 9 Hz); 7.63 (1H, t, J = 7.2 & 8.1 Hz); 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, J= 5.7 Hz); 8.33 (1H, d, J=7.5 Hz); 8.51 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.79(1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3313, 2395, 1633, 1483, 1226.

[459] Exemplo 60: (-) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[460] Este composto foi preparado de (+) 4-Amino-3,4-dihidro-6,8-difluoroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

conforme descrito na Etapa IV do exemplo 1.

[461] $[\alpha]^{21}$= -71.37 (c = 1, metanol)

[462] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.74-2.03 (3H, m); 2.16-2.37 (5H, m); 5.01 (1H, m); 6.97 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.12 (1H, d, J= 7.8 Hz); 7.21 (1H, t, J = 9 Hz); 7.63 (1H, t, J = 7.2 & 8.1 Hz); 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, J= 5.7 Hz); 8.33 (1H, d, J=7.5 Hz); 8.56 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.79 (1H, s); 9.29 (1H, s).

[463] Exemplo 61: (±) 1-(3,4-Dihidro-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[464] Etapa I: 3,4-Dihidro-8-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[465] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.60-2.40 (8H, m); 5.62 (1H, m); 6.91 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.39 (1H, d, J = 7.8 Hz); MS ($M^+$-1): 203.34

[466] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[467] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.60-2.40 (8H, m); 3.09 (2H, brs); 6.83 (1H, t, J = 8.1Hz); 6.93 (1H, d, J = 6.6 Hz); 7.22-7.38 (1H, m); MS ($M^+$+1): 220.26

[468] Etapa III: (±) Cloridrato de 4-Amino-3,4-dihidro-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[469] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.60-2.40 (8H, m); 4.32 (2H, brs); 6.64-6.80 (2H, m); 7.06 (1H, d, J = 6.3 Hz); 9.04 (1H, m); MS ($M^+$+1): 205.69

[470] Etapa IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[471] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.70-1.94 (3H, m); 2.10 - 2.48 (5H, m); 4.95-5.05 (1H, m); 6.66-6.80 (3H, m); 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.60-7.80 (3H, m); 7.94 (1H, d, J = 6.0 Hz);

8.39 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.72 (1H, s); 8.84 (1H, s); 9.29 (1H, s). IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3317, 1627, 1565, 1470, 1224; MS ($M^+$-1): 374.21; M.P. 246-247 °C

[472] Exemplo 62: (±) 1-(3,4-Dihidro-8-difluorometoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[473] Etapa I: 3,4-Dihidro-8-difluorometoxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[474] Este composto foi preparado através da difluorometoxilação de 3,4-Dihidro-8-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] utilizando gás de clorodifluorometano na presença de carbonato de potássio em DMF a 30-80°C.

[475] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.66-2.04 (2H, m); 2.14-2.26 (2H, m); 2.32-2.44 (2H, m); 2.94 (2H, s); 6.22 (1H, t, J =74.4 Hz); 6.97 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.38 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.75 (1H, dd J = 1.5 Hz & J = 7.5 Hz); MS ($M^+$-1): 253.36

[476] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[477] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.70-2.38 (8H, m); 3.07 (2H, brs); 6.60 (1H, t, J = 74.7 Hz); 6.89 (1H, t, J = 8.1Hz); 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.69 (1H, d, J = 6.9 Hz); MS ($M^+$-1): 268.23

[478] Etapa III: (±) Cloridrato de 4-Amino-3,4-dihidro-8-difluorometoxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[479] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): δ 1.60-2.64 (8H, m); 4.52-4.66 (1H, m); 6.85 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.98 (1H, d, J = 6.9 Hz); 7.25 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.64 (1H, d, J = 6.9 Hz); 8.85 (2H, m).

[480] MS ($M^+$+1): 255.72

[481] Etapa IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-8-difluorometoxi-

espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[482] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.70-2.08 (3H, m); 2.10 - 2.57 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.82 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.88-6.98 (1H, m); 7.02-7.10 (1H, m);7.18 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.31 (1H, d, J =7.2 Hz); 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.77(1H, d, J =7.8 Hz); 7.94 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.39 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.73 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3323, 1630, 1563, 1235, 754; MS ($M^+$+1): 426.25

[483] Exemplo 63: (±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[484] Etapa I: 6-Cloro-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[485] Este composto foi preparado da mesma forma que o 5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona como na Etapa I do exemplo 3.

[486] $^1$H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 1.64 - 1.80 (1H, m); 1.86 - 2.02 (1H, m); 2.10 - 2.22 (2H, m); 2.26 - 2.40 (2H, m); 2.90 (2H, s); 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz); 7.41 (1H, dd, J = 3.0 & 8.7 Hz); 7.81 (1H, d, J = 2.7 Hz).

[487] Etapa II: 6-Cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[488] Borohidreto de sódio (40 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-Cloro-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (10 mmol) em metanol (10 ml). a aproximadamente 0°C e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 2 horas e o composto extraído em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e separada. Foi então secada em sulfato de sódio anidro e concentrada para produzir o produto desejado na forma de um sólido branco.

[489] Etapa III: 4-Acetamido-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[490] Uma solução de 6-Cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (10 mmol) em acetonitrila (30 - 50 ml) foi adicionada a uma solução de ácido sulfúrico concentrado (30 mmol) em acetonitrila (10 ml), a 0 a -10°C. A mistura de reação foi agitada por aproximadamente 2 horas e deixada aquecer até temperatura ambiente. Foi então adicionada em gelo. O derivado de acetamido correspondente foi separado na forma de um sólido branco que foi filtrado, lavado com água e secado.

[491] Etapa IV: (±) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[492] 4-Acetamido-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (1.0 g) foi hidrolisado refluxando-se ácido clorídrico concentrado (10m l). A mistura de reação foi resfriada, diluída com acetato de etila e basificada com hidróxido de sódio a 40%. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada para dar o produto na forma de um óleo que foi convertido em seu sal de cloridrato.

[493] $^{1}$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.63 -2.56 (8H, m); 4.58 (1H, m); 6.88 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.30 (1H, dd, J = 8.7 Hz); 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz); 8.69 (3H, b).

[494] A uma solução de (±) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (200 mg) em álcool isopropílico (10 ml) adicionou-se uma solução de ácido R(-) mandélico (131 mg) em álcool isopropílico (5 ml) à temperatura ambiente e a solução límpida foi agitada durante 12-24 horas. O sal precipitado foi filtrado, secado e

reneutralizado com hidróxido de sódio 2N para se obter (+) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (60 mg) com >98 % ee.

[495] Etapa V: (±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[496] Este composto foi preparado através do tratamento de (±) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] com N-(isoquinolin-5-il)carbamato de fenila conforme descrito na Etapa IV do exemplo 1.

[497] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.70 - 1.97 (3H, m); 2.15 - 2.54 (5H, m); 5.10 (1H, m); 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.10 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.23 (1H, dd, J = 2.4 & 8.7 Hz); 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz); 7.65 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.79 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.95 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.35 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.57 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.78 (1H, s); 9.30 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3315, 1633, 1567, 1473, 1265; MS ($M^+$+1): 394.2

[498] Exemplo 64: (-) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[499] Este composto foi preparado mediante tratamento de(-) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] com N-(isoquinolin-5-il)carbamato de fenila conforme descrito na Etapa IV do exemplo 1.

[500] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.70 - 1.97 (3H, m); 2.15 - 2.54 (5H, m); 5.01 (1H, m); 6.86 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.23 (1H, dd, J = 2.4 & 8.7 Hz); 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz); 7.65 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.79 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.95 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.35 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.57 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.78 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3367, 2934, 1642, 1551, 1474, 1263, 1232; MS ($M^+$+1): 394.2

[501] Os Exemplos 65 a 75 foram sintetizados seguindo o procedimento descrito no Exemplo 63.

[502] Exemplo 65: (±) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[503] Etapa I: 6-Bromo-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[504] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.67 - 1.79 (1H, m); 1.88 - 1.99 (1H, m); 2.10 - 2.21 (2H, m); 2.27 - 2.38 (2H, m); 2.89 (2H, s); 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.55 (1H, dd, J = 2.4 & 8.7 Hz); 7.96 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[505] Etapa II: 6-Bromo-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[506] Etapa III: 4-Acetamido-6-bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano

[507] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.65-1.83 (3H, m); 1.93 (3H, s); 2.05-2.16 (3H, m); 2.25-2.52 (2H, m); 5.05 (1H, m); 6.75 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.18 (1H, d, J = 2.1 Hz); 7.30 (1H, dd, J = 8.4 Hz); 8.37 (1H, d, J = 8.4 Hz).

[508] Etapa IV: (±) 4-Amino-6-bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[509] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.65 - 2.80 (8H, m); 4.60 (1H, m); 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.40 (1H, dd, J = 8.1 Hz); 7.83 (1H, brs); 8.73 (3H, b).

[510] Etapa V: (±) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[511] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.69 - 1.96 (3H, m); 2.08 - 2.46 (5H, m); 5.00 (1H, m); 6.80 (1H, d, J = 9.0 Hz); 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.33 (1H,dd, J = 2.1 & 8.4 Hz); 7.42 (1H, s); 7.64 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.79 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.34 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.56 (1H, d, J =

5.7 Hz); 8.77 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3307, 2935, 1632, 1562, 1472, 1234.

[512] Exemplo 66: (±) 1-(6,8-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[513] Etapa I: 6,8-Dicloro-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[514] Etapa II: 6,8-Dicloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[515] Etapa III: 4-Acetamido-6,8-dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[516] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.77 - 2.36 (11H, m); 5.05 (1H, m); 7.06 (1H, s); 7.49 (1H, s); 8.39 (1H, d, J = 8.4 Hz).

[517] Etapa IV: (±) 4-Amino-6,8-dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[518] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.62 -2.66 (8H, m); 4.62 (1H, m); 7.58 (1H, s); 7.90 (1H, s); 9.16 (3H, b).

[519] Etapa V: (±) 1-(6,8-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[520] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.72 - 2.46 (8H, m); 5.08 (1H, m); 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.35 (1H, d, J = 2.7 Hz); 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz); 7.71 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.86 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.00 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.63 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.89 (1H, s); 9.36 (1H, s).

[521] Exemplo 67: (±) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-7-metilespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[522] Etapa I: 6-Bromo-3,4-dihidro-7-metil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[523] $^1$H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 1.64 - 1.79 (1H, m); 1.84 - 1.99

(1H, m); 2.10 – 2.22 (2H, m); 2.24 – 2.36 (2H, m); 2.37 (3H, s); 2.87 (2H, s); 6.88 (1H, s); 7.98 (1H, s).

[524] Etapa II: 6-Bromo-3,4-dihidro-4-hidroxi-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[525] Etapa III: 4-Acetamido-6-bromo-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[526] Etapa IV: (±) 4-Amino-6-bromo-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano

[527] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.67 -2.56 (11H, m); 4.55 (1H, m); 6.88 (1H, s); 7.83 (1H, d); 8.73 (3H, b).

[528] Etapa V: (±) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[529] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.69 – 2.00 (3H, m); 2.10 – 2.50 (8H, m); 4.97 (1H, m); 6.85 (1H, s); 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.42 (1H, s); 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.33 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.56 (1H, d, J = 5 Hz); 8.76 (1H, s); 9.29 (1H, s).

[530] Exemplo 68: (±) 1-(6,7-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[531] Etapa I: 6,7-Dicloro-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[532] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.64 – 1.80 (1H, m); 1.88 – 2.03 (1H, m); 2.10 – 2.22 (2H, m); 2.26 – 2.40 (2H, m); 2.89 (2H, s); 7.14 (1H, s); 7.90 (1H, s).

[533] Etapa II: 6,7-Dicloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano

[534] Etapa III: 4-Acetamido-6,7-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[535] Etapa IV: (±) 4-Amino-6,7-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano

[536] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ1.67 -2.36 (8H, m); 4.60 (1H, m); 7.2 (1H, s); 7.9 (1H, s); 8.73 (3H, b).

[537] Etapa V: (±) 1-(6,7-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[538] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.69 - 2.00 (3H, m); 2.10 - 2.50 (5H, m); 4.98 (1H, m); 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.13 (1H, s); 7.48 (1H, s); 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.79 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.33 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.57 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.81 (1H, s); 9.30 (1H, s).

[539] Exemplo 69: (±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[540] Etapa I: 6-Cloro-3,4-dihidro-7-metil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano

[541] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.66 - 1.79 (1H, m); 1.84 - 1.99 (1H, m); 2.10 - 2.21 (2H, m); 2.24 - 2.40 (2H, m); 2.37 (3H, s); 2.87 (2H, s); 6.87 (1H, s); 7.80 (1H, s).

[542] Etapa II: 6-Cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano

[543] Etapa III: 4-Acetamido-6-cloro-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano

[544] Etapa IV: (±) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano

[545] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.57 -2.56 (11H, m); 4.48 (1H, m); 6.89 (1H, s); 7.63 (1H, s); 8.58 (3H, b).

[546] Etapa V: (±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-7-metilespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[547] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.72 – 1.93 (3H, m); 2.09 – 2.46 (5H, m); 2.25 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.84 (1H, s); 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.27 (1H, s); 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.94 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.35 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.56 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.76 (1H, s); 9.30 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$):; MS ($M^+$+1):

[548] Exemplo 70: (±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)uréia

[549] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.70 – 1.99 (3H, m); 2.096 – 2.46 (5H, m); 4.98 (1H, m); 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.22 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.29 (1H, s); 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.02 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.36 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.71 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.89 (1H, s); 9.53 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3304, 3069, 2983, 2938, 1634, 1567, 1475,1372, 1312, 1265, 1233, 830; MS ($M^+$+1): 428.3

[550] Exemplo 71: (±) 1-(6-Fluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)uréia

[551] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.65 – 1.99 (3H, m); 2.10 – 2.46 (5H, m); 4.98 (1H, m); 6.84 (1H, m); 7.14 (3H, m); 7.89 (1H, d); 8.02 (1H, d); 8.33 (1H, d); 8.70 (1H, d); 8.87 (1H, s); 9.53 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$):3330, 2990, 2935, 1643, 1567, 1486, 1370, 1311, 1256, 1211, 827, 814; MS ($M^+$+1): 412.1

[552] Exemplo 72: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(3-metilisoquinolin-5-il)uréia

[553] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.69 – 1.94 (3H, m); 2.10 – 2.48 (5H, m); 2.68 (3H, s); 5.03 (1H, m); 6.83 (1H,dd, J = 4.8 & 8.7 Hz); 6.99 – 7.12 (3H, m); 7.54 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.2 –

7.75 (2H, m); 8.27 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.68 (1H, s); 9.19 (1H, s).

[554] IR (KBr) ($cm^{-1}$); MS ($M^+$+1): 392.2

[555] Exemplo 73: (±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(3-metilisoquinolin-5-il)uréia

[556] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.69 - 1.95 (3H, m); 2.13 - 2.46 (5H, m); 2.66 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.85 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.21 (1H, dd, J = 2.4 & 8.7 Hz); 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz); 7.54 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.73 (2H, m); 8.29 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.68 (1H, s); 9.19 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3305, 1634, 1563, 1474, 1234; MS ($M^+$+1): 408.2

[557] Exemplo 74: (±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(1-metilisoquinolin-5-il)uréia

[558] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.72 - 1.95 (3H, m); 2.13 - 2.46 (5H, m); 2.89 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.85 (1H, d, J = 9.0 Hz); 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.21 (1H, dd, J = 2.4 & 9.0 Hz); 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz); 7.62 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.79 (1H, d, J = 6.0 Hz); 7.87 (1H, d, J = 8.7 Hz); 8.31 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.39 (1H, d, J = 6.6 Hz); 8.72 (1H, s).

[559] IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3427, 3306, 1633, 1546, 1473, 1264, 1236; MS ($M^+$+1): 408.2

[560] Exemplo 75: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(1-metilisoquinolin-5-il)uréia

[561] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.72 - 1.94 (3H, m); 2.10 - 2.48 (5H, m); 2.88 (3H, s); 5.00 (1H, m); 6.83 (1H,dd, J = 4.8 & 7.8 Hz); 7.00 - 7.12 (3H, m); 7.61 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.81

(1H, d, J = 5.7 Hz); 7.86 (1H, d, J = 8.1 Hz); 8.32 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.38 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.73 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$); MS ($M^+$+1): 392.2

[562] Exemplo 76: (±) 1-(7-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[563] Etapa I: 7-Cloro-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[564] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.59 – 1.76 (1H, m); 1.86 – 1.99 (1H, m); 2.13 – 2.21 (2H, m); 2.23 – 2.40 (2H, m); 2.89 (2H, s); 6.95 – 7.01 (2H, m); 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz).

[565] Etapa II: 7-Cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[566] Este composto foi preparado da mesma forma que 7-Cloro-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] como na Etapa II do exemplo 8.

[567] Etapa III: 4-Acetamido-7-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[568] Este composto foi preparado da mesma forma que 7-Cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] como na Etapa III do exemplo 6.

[569] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.67 -2.45 (11H, m); 5.25 (1H, m); 5.63 (1H, m); 6.84 (2H, m); 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz).

[570] Etapa IV: (±) 4-Amino-7-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[571] Este composto foi preparado da mesma forma que 4-Acetamido-7-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] como na Etapa IV do exemplo 8. Isolado na forma de sal de cloridrato.

[572] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.60 -2.62 (8H, m); 4.51 (1H, m); 6.90 (1H, d, J = 2.1 Hz); 7.02 (1H, dd, J = 8.1 Hz); 7.77

(1H, d, J = 8.4 Hz); 9.05 (3H, b).

[573] Etapa V: (±) 1-(7-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[574] Este composto foi preparado através do tratamento de(±) 4-Amino-7-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] com N-(isoquinolin-5-il)carbamato de fenila conforme descrito na Etapa IV do exemplo 1.

[575] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.73 - 1.99 (3H, m); 2.15 - 2.54 (5H, m); 4.99 (1H, m); 6.89 (1H, d, J = 2.1 Hz); 6.98 (1H, dd, J = 8.1 & 2.1 Hz); 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.63 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.35 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.56 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.77 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3327, 1622, 1564, 1236; MS ($M^+$+1): 394.2

[576] Exemplo 77: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[577] Etapa I: 3,4-Dihidro-6-nitro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[578] A uma solução de 3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (Exemplo 3) (10 mmol) em ácido acético glacial (2 ml), $H_2SO_4$ conc.(10 mmol) foi adicionado a 0°C e a mistura agitada durante 10 min. Uma mistura nitratante resfriada [preparada a partir de HNO3 (9 mmol) e $H_2SO_4$ conc.(10 mmol)] foi então adicionada muito lentamente e a mistura de reação deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada durante 5h. A mistura de reação foi então resfriada rapidamente com água e o composto extraído em diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre $MgSO_4$ anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi então purificado através de cromatografia de coluna para dar o composto

desejado na forma de um sólido amarelo.

[579] $^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.70 – 1.85 (1H, m); 1.92 – 2.06 (1H, m); 2.17 – 2.28 (2H, m); 2.33 – 2.48 (2H, m); 2.99 (2H, s); 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz); 8.34 (1H, dd, J = 3.0 & 9.0 Hz); 8.75 (1H, d, J = 2.7 Hz).

[580] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-hidroxi-6-nitro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[581] Este composto foi preparado da mesma forma que 3,4-Dihidro-6-nitro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] como na Etapa II do exemplo 6.

[582] Etapa III: 4-Acetamido-3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[583] Este composto foi preparado da mesma forma que 6-nitro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] como na Etapa III do exemplo 6.

[584] Etapa IV: (±) 4-Amino-3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

[585] Este composto foi preparado da mesma forma que 6-nitro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] como na Etapa III do exemplo 6. Isolado na forma de cloridrato.

[586] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): δ 1.65-1.74 (1H, m), 1.80-2.34 (5H, m); 2.37-2.66 (2H, m); 4.71 (1H, m); 7.10 (1H, d, J = 9.0 Hz); 8.16 (1H, dd, J = 9.0 Hz); 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz); 8.85 (3H, b).

[587] Etapa V: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[588] Este composto foi preparado da mesma forma que (±) 4-Amino-3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] como na Etapa IV do exemplo 1.

[589] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.76 – 2.08 (3H, m); 2.08 – 2.48 (5H, m); 5.08 (1H, m); 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.66 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.82 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.96 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.09 (1H, dd, J = 2.7 & 6.0 Hz); 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz); 8.30 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.57 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.89 (1H, s); 9.31 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3300, 1638, 1580, 1514, 1338, 1321, 1260, 1242, 1101, 751; MS ($M^+$+1):

[590] Exemplo 78: (±) 1-(6-Acetamido-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[591] Este composto foi sintetizado através da acetilação de 1-(6-Amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (exemplo 39)utilizando cloreto de acetila na presença de trietilamina em THF.

[592] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.72 – 1.89 (3H, m); 1.96 (1H, s); 2.00 – 2.45 (5H, m); 5.01 (1H, s); 6.73 (1H, d, J = 8.4 Hz); 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.43 (2H, m); 7.65 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.97 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.42 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.57 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.76 (1H, s); 9.31 (1H, s); 9.80 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3293, 1657, 1548, 1492, 1221; MS ($M^+$+1): 417.1

[593] Exemplo 79: (±)1-(6-Amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[594] Este composto foi sintetizado através da redução de (±) 1-(3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia (exemplo 22) utilizando Pd 10%/C a uma pressão de hidrogênio de 40 psi em metanol.

[595] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.68 – 1.87 (3H, m); 2.00 – 2.40 (5H, m); 4.67 (2H, b s); 4.91 (1H, m); 6.42 (1H, m); 6.52 (2H, m); 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.63 (1H, m); 7.75 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.94 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.42 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.55 (1H, m); 8.71 (1H, s); 9.28 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3348, 3277, 1645, 1548, 1218; MS ($M^+$+1): 375.1

[596] Exemplo 80: N'-isoquinolin-5-il-N-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-iltiouréia (N'-isoquinolin-5-il-N-3,4-dihidro-2H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-iltiouréia)

[597] Uma solução de 5- amino isoquinolina (1 mmol), 1,1-tiocarbonildiimidazol (1.25 mmol) e trietilamina (1,0 mmol) em THF foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos e adicionado 4-amino-3,4-dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] (1 mmol). Algumas gotas de água foram adicionadas à mistura de reação. O produto precipitou, foi filtrado e lavado com água. Foi então purificado através de cromatografia de coluna para dar a tiouréia desejada na forma de um sólido branco, m.p. 187-188°C.

[598] $^1$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.70-1.94 (3H, m); 2.02 – 2.46 (5H, m); 5.84 (1H, m); 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.88 (1H, m); 7.12 (1H, m); 7.23 (1H, m); 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J = 5.4 Hz); 7.84 (1H, d, J = 6.9 Hz); 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz ); 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.58 (1H, d, J = 5.4 Hz); 9.34 (1H, s) 9.81 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3212, 1547, 1231, 757; MS ($M^+$+1): 376.24

[599] Exemplo 81: (±) 1-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotiopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[600] Etapa I: Ácido 1-feniltiociclobutano-1-acético

[601] Uma solução de tiofenol (70 mmol) em THF (10 ml) foi refluxada durante 1 hora na presença de $K_2CO_3$ (70 mmol) na forma de uma base. Uma solução de ácido ciclobutilideno acético (intermediário 1)(35 mmol) em DMF (1,0 ml) foi adicionada à reação acima. A reação foi monitorada através de TLC para finalização. Após 3 dias, a reação foi resfriada e filtrada. Foi então neutralizada com acetato de etila saturado com ácido clorídrico e o composto extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi então separada, secada sobre $Na_2SO_4$ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna para dar o composto na forma de um sólido amarelo.

[602] Etapa II: 3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzotiopiran-2,1'-ciclobutano]

[603] Uma solução de ácido 1-feniltiociclobutano-1-acético (10 mmol) em benzeno foi tratada com excesso de $PCl_5$ à temperatura ambiente durante 15h. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi novamente dissolvido em benzeno. $AlCl_3$ foi então adicionado à solução que foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com excesso de acetato de etila e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi então separada, secada sobre $Na_2SO_4$ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna para dar o composto desejado na forma de óleo.

[604] $^1$H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 2.00 – 2.30 (6H, m); 3.11 (2H, s); 7.16 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.24 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[605] Etapa III: (±) 4-amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotiopiran-2,1'-ciclobutano]

[606] A uma solução de 3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzotiopiran-2,1'-ciclobutano] (4.8 mmol, 100 mg) em methanol (10 ml) adicionou-se acetato de amônio (4.8 mmol, 377 mg) e cianoborohidreto de sódio (3.4 mmol, 215 mg) e a reação foi refluxada durante 10-12 h. A reação foi resfriada e acidificada com HCl 6N e agitada durante 3-6h. A reação foi rapidamente resfriada com hidróxido de sódio 2N, extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi concentrado e o resíduo tratado com acetato de etila saturado com ácido clorídrico para se obter o cloridrato de amina (60 mg).

[607] Etapa IV: (±) 1-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotiopiran-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[608] Este composto foi preparado a partir de (±) 4-amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotiopiran-2,1'-ciclobutano] como na Etapa IV do exemplo 1.

[609] $^{1}$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 1.96 - 2.46 (8H, m); 4.94 (1H, m); 7.07 - (1H, dd, J = 2.7 & 10.8 Hz); 6.76 (1H, dt, J = 2.7 & 8.7 Hz); 7.32 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.61 (1H, m); 7.94 (1H, t, J = 7.8 Hz); 8.10 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.73 (3H, m); 9.61 (1H, m); 9.81 (1H, s).

[610] Os compostos do exemplo 26 ao exemplo 35 foram sintetizados através do processo descrito na etapa IV do exemplo 1, utilizando o (±) 4-Amino-3,4-dihidro espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]apropriadamente substituído e o carbamato de fenila de 5-aminoisoquinolina apropriadamente substituído.

[611] Exemplo 82: (±)1-(1,1-dioxo-3,4-dihidro-espiro[-2H-1-benzotiopiran-2,1'ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[612] Etapa I: 3,4-Dihidro-1,1,4-trioxo-espiro[2H-1-benzotiopiran-2,1'-ciclobutano]

[613] 3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzotiopiran-2,1'-ciclobutano] (da Etapa II do exemplo 25) foi oxidado a sulfóxido utilizando m-CPBA (2.0 eq) em acetonitrila. O rápido resfriamento com água excedente e extração com acetato de etila proveu o produto que foi purificado através de cromatografia de coluna utilizando acetato de etila a 7% em éter de petróleo para dar o sulfóxido na forma de um sólido branco.

[614] $^1$H NMR ($CDCl_3$): $\delta$ 2.02- 2.25 (4H, m); 2.86 (2H, m); 3.55 (2H, bs); 7.72 (1H, m); 7.82 (1H, m); 8.01 (2H, m); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3348, 3277, 1645, 1548, 1218; MS ($M^+$+1): 375.1

[615] Etapa II: (±) Cloridrato de 4-Amino-3,4-dihidro-1,1-dioxo-espiro[2H-1-benzotiopiran-2,1'-ciclobutano]

[616] Este composto foi sintetizado a partir do 3,4-Dihidro-1,1,4-trioxo-espiro[2H-1-benzothiopiran-2,1'-ciclobutano] acima citado, através do processo descrito na Etapa III do exemplo 25. Isolado na forma de um cloridrato.

[617] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 2.03 -2.14 (3H, m); 2.35-2.42 (2H, m); 2.60-2.73 (2H, m); 2.94-3.00 (1H, m); 4.88 (1H, m); 7.67 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.70 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.95 (1H, d, J = 7.5 Hz); 9.06 (3H, bs).

[618] Etapa 3: (±)1-(1,1-dioxo-3,4-dihidro-espiro[-2H-1-benzotiopiran-2,1'ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)uréia

[619] Este composto foi preparado da mesma forma que o (±) 4-Amino-3,4-dihidro-1,1-dioxo-espiro[2H-1-benzotiopiran-2,1'-ciclobutano] acima citado e fenil carbamato de 5-aminoisoquinolina como na Etapa IV do exemplo 1.

[620] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$): $\delta$ 2.08-2.42 (4H, m); 2.58-2.85

(4H, m); 5.25 (1H, m); 7.33 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.56–7.69 (4H, m); 7.81 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.87–7.94 (2H, m); 8.33 (1H, d, J = 6.9 Hz); 8.56 (1H, d, J = 5.8 Hz); 8.76 (1H, s); 9.32 (1H, s).

[621] Exemplo 83: N'-isoquinolin-8-il-N-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-iltiouréia (N'-isoquinolin-8-il-N-3,4-dihidro-2H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-iltiouréia)

[622] Este composto foi preparado através do mesmo método descrito no Exemplo III de 8- amino isoquinolina, 1,1-tiocarbonildiimidazol e 4-amino-3,4-dihidroespiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano, m.p. 187–188 °C.

[623] $^{1}$H NMR (DMSO- $d_6$): $\delta$ 1.70–1.94 (3H, m); 2.02 – 2.50 (5H, m); 5.85 (1H, m); 6.76 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.88 (1H, m); 7.10–7.18 (1H, m); 7.20–7.28 (1H, m); 7.67 (1H, t, J = 6.6 Hz); 7.78 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.82–7.95 (2H, m); 8.29 (1H, d, J = 8.1 Hz); 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz); 9.33 (1H, s) 9.95 (1H, s); IR (KBr) ($cm^{-1}$): 3437, 3191,2931,1625, 1547, 1231

[624] MS ($M^{+}$+1): 376.29

[625] Exemplo 84: Identificação de antagonista de TRPV1 utilizando o ensaio de captação de $^{45}$Cálcio:

[626] A inibição da ativação do receptor TRPV1 foi seguida como inibição da captação celular de cálcio radioativo induzida pela capsaicina que representa o influxo de cálcio exclusivamente através da membrana plasmática associada com o receptor TRPV1.

[627] Materiais:

[628] Solução concentrada de capsaicina foi preparada em etanol e os compostos de teste em DMSO 100%. As soluções

concentradas foram diluídas até as concentrações finais apropriadas em tampão de ensaio, mantendo a concentração final de DMSO entre 0,1% e 0,55%.

[629] $^{45}Ca$ foi usado a uma concentração final de 2,5µCi/ml($^{45}Ca$, ICN).

[630] O tampão de ensaio era composto de meio F-12 DMEM suplementado com $CaCl_2$ 1,8 mM (conc.final) e albumina de soro bovino a 0,1% (BSA da Sigma).

[631] O tampão de lavagem era uma solução de Tyrodes suplementada com BSA 0,1% e 1,8 mM cálcio. O tampão de lise continha 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 150 mM NaCl, Triton X-100 1%, desoxicolato a 0,5% e dodecil sulfato de sódio a 0,1% (SDS, SIGMA).

[632] Método:

[633] O ensaio foi conduzido com algumas modificações no procedimento conforme descrito por Toth et al.(vide Toth A et al.,Life Sciences, 73, p.487-498, 2003). TRPV1 humano expressando células CHO foi crescido em meio DMEM F-12 (meio Eagle modificado da Dulbeco-GIBCO) com FBS a 10% (soro fetal bovino, Hyclone), solução a 1% de penicilina-estreptomicina, 400 µg/ml de G-418. As células foram inoculadas 48h antes do ensaio em placas de 96 cavidades de forma a obter ~50.000 células por cavidade no dia do experimento. As placas foram incubadas a 37°C na presença de $Co_2$ a 5%. As células foram então lavadas duas vezes com 200 µl de tampão de ensaio e resuspensas em 144 µl do mesmo. O ensaio foi conduzido a 30°C em volume total de 200 µl. Os compostos de teste foram adicionados às células quinze minutos antes da adição de capsaicina. A concentração final de capsaicina no ensaio foi de 250 nM. Após 5 minutos do tratamento com agonista, o

fármaco foi lavado e as cavidades enxagüadas com 300 µl de tampão de lavagem gelado 3X. As células foram lisadas em 50 µl de tampão de lise durante 20 minutos. 40 µl de lisado celular foram misturados com 150 µl de Microscint PS, deixado da noite para o dia para equilíbrio. A radioatividade nas amostras foi medida como contagens por minuto (cpm) utilizando Packard Biosciences Top Count. Os valores de captação de $^{45}Ca$ do fármaco/veículo/capsaicina foram normalizados sobre um valor basal de $^{45}Ca$. Os dados foram expressados como % inibição de captação de $^{45}Ca$ através do composto de teste com respeito à captação máxima de $^{45}Ca$ induzida pela capsaicina isoladamente. O valor $IC_{50}$ foi calculado com base na curva de resposta à dose através de análise de regressão não-linear utilizando software GraphPadPRISM.

[634] Os compostos aqui descritos exibiram $IC_{50}$ no método de ensaio de captação de cálcio em nM baixo a nM alto. Por exemplo, os compostos aqui descritos exibiram $IC_{50}$ entre aproximadamente 797 nM a aproximadamente 2,89 nM, ou entre aproximadamente 304 nM a aproximadamente 2,89 nM, ou ainda entre aproximadamente 103 nM a aproximadamente 2,89 nM. Os compostos aqui descritos exibiram $IC_{50}$ entre aproximadamente 585 nM a aproximadamente 0,21 nM, entre aproximadamente 123 nM a aproximadamente 0,21 nM, ou ainda entre aproximadamente 29,93 nM a aproximadamente 0,21 nM. Além disso, os compostos aqui descritos exibiram $IC_{50}$ entre aproximadamente 1259 nM a aproximadamente 5,2 nM, entre aproximadamente 307 nM a aproximadamente 5,2 nM, ou ainda entre aproximadamente 23 nM a aproximadamente 5,2 nM.

[635] Os resultados desses experimentos são mostrados na

tabela abaixo.

| Exemplo No. | % inibição de captação de $^{45}Ca$ a 1 μM | $IC_{50}$ nM |
|---|---|---|
| 1 | 142.29 | -- |
| 2 | 96.12 | 170.8 |
| 3 | 100 | 2.89 |
| 4 | > 50% | 7.8 |
| 5 | > 50% | 304 |
| 6 | > 50% | 339 |
| 7 | > 50% | 183 |
| 8 | > 50% | 551 |
| 9 | > 50% | 103 |
| 10 | > 50% | 104 |
| 11 | <50% | -- |
| 12 | <50% | -- |
| 13 | > 50% | 147 |
| 14 | <50% | -- |
| 15 | <50% | -- |
| 16 | > 50% | 797 |
| 17 | <50% | -- |
| 18 | <50% | -- |
| 19 | <50% | -- |
| 20 | <50% | -- |
| 21 | <50% | -- |
| 22 | <50% | -- |
| 23 | <50% | -- |
| 24 | <50% | -- |
| 25 | <50% | -- |
| 26 | 19.84 | -- |
| 27 | 46.89 | -- |
| 28 | <50% | -- |
| 29 | <50% | -- |
| 30 | <50% | -- |
| 31 | <50% | -- |
| 32 | <50% | -- |
| 33 | 10.53 | -- |
| 34 | 15.62 | -- |
| 35 | 8.82 | -- |
| 36 | 4.04 | -- |
| 37 | 0.00 | -- |
| 38 | 10.88 | -- |
| 39 | 0.00 | -- |
| 40 | > 50% | 123 |
| 41 | > 50% | 0.48 |
| 42 | > 50% | 11.95 |
| 43 | > 50% | 5.2 |

| | | |
|---|---|---|
| 44 | <50% | -- |
| 45 | <50% | -- |
| 46 | <50% | -- |
| 47 | > 50% | 0.21 |
| 48 | > 50% | 16.1 |
| 49 | > 50% | 29.93 |
| 50 | > 50% | 7.8 |
| 51 | > 50% | 585 |
| 52 | <50% | -- |
| 53 | > 50% | 15.8 |
| 54 | > 50% | 2.23 |
| 55 | <50% | -- |
| 56 | > 50% | 14.4 |
| 57 | > 50% | 442 |
| 58 | <50% | -- |
| 59 | > 50% | 7.59 |
| 60 | <50% | -- |
| 61 | > 50% | 775 |
| 62 | <50% | -- |
| 63 | > 50% | 307 |
| 64 | <50% | -- |
| 65 | > 50% | 404 |
| 66 | > 50% | 462 |
| 67 | > 50% | 447 |
| 68 | > 50% | 222 |
| 69 | > 50% | 45 |
| 70 | <50% | -- |
| 71 | > 50% | 591 |
| 72 | > 50% | 469 |
| 73 | > 50% | 1259 |
| 74 | > 50% | 917 |
| 75 | > 50% | 23 |
| 76 | <50% | -- |
| 77 | > 50% | 463 |
| 78 | <50% | -- |
| 79 | <50% | -- |
| 80 | > 50% | 49 |
| 81 | > 50% | 5.2 |
| 82 | > 50% | 224 |
| 83 | <50% | -- |

[637] Embora a invenção tenha sido descrita com referência a concretizações específicas, fica entendido que essas concretizações são meramente ilustrativas dos

princípios e aplicações da presente invenção. Fica, portanto, entendido que numerosas modificações poderão ser feitas nas concretizações ilustrativas e que outras disposições poderão ser previstas sem fugir do espírito e escopo da presente invenção, conforme acima descrito.

[638] Todas as publicações, patentes e pedidos de patente citados no presente relatório são aqui incorporados por referência na mesma extensão como se cada publicação, patente ou pedido de patente individual fosse específica e individualmente indicado para ser aqui incorporado por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado de:
(±) 1-{3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)ureia;
(+) 1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)ureia;
(-) 1-(3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1´-ciclobutan]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)ureia, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.