



**INPI**  
INSTITUTO  
NACIONAL  
DA PROPRIEDADE  
INDUSTRIAL  
Assinado  
Digitalmente

**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

CARTA PATENTE Nº PI 0915513-9

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** PI 0915513-9

**(22) Data do Depósito:** 24/06/2009

**(43) Data da Publicação Nacional:** 26/01/2016

**(51) Classificação Internacional:** C07D 311/04; C07D 405/12; C07D 407/12; A61K 31/353; A61P 29/00.

**(30) Prioridade Unionista:** US 61/075,615 de 25/06/2008.

**(54) Título:** COMPOSTOS DERIVADOS DE ÁCIDO FENÓXI-CROMANO CARBOXÍLICO 6-SUBSTITUÍDO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS, USO DOS MESMOS, E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESTES

**(73) Titular:** ARRAY BIOPHARMA, INC., Sociedade Norte-Americana. Endereço: 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

**(72) Inventor:** LAURENCE E. BURGESS; CHRISTOPHER T. CLARK; ADAM COOK; CHRISTOPHER P. CORRETTE; ROBERT KIRK DELISLE; GEORGE A. DOHERTY; KEVIN W. HUNT; GANGHYEOK KIM; TODD ROMOFF.

**(87) Publicação PCT:** WO 2009/158426 de 30/12/2009

**Prazo de Validade:** 10 (dez) anos contados a partir de 19/11/2019, observadas as condições legais

**Expedida em:** 19/11/2019

Assinado digitalmente por:  
**Liane Elizabeth Caldeira Lage**  
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DERIVADOS DE ÁCIDO FENÓXI-CROMANO CARBOXÍLICO 6-SUBSTITUÍDO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS, USO DOS MESMOS, E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESTES"**.

A presente invenção refere-se a novos compostos, a composições farmacêuticas compreendendo os compostos desta invenção, a um processo para sua produção e ao uso terapêutico de compostos desta invenção. Mais especificamente, esta invenção refere-se a certos derivados de ácido 6-fenóxi-cromano carboxílico substituído, úteis no tratamento e na prevenção de doenças alérgicas, tais como asma, rinite alérgica e dermatite atópica e doenças inflamatórias mediadas por prostaglandina D2 (PGD2).

DP2 é um receptor acoplado à proteína G que é expresso seletivamente em tipos de células mediadoras de inflamação alérgicas, incluindo mastócitos, basófilos, eosinófilos e células Th2, havendo evidência crescente de que desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da alergia (Hirai *et al.*, *Journal of Experimental Medicine* (2001) 193:255-261). Os ligantes endógenos de DP2 (PGD2 e seus metabólitos ativos) são produzidos por mastócitos ativados e células Th2, podendo ser rapidamente detectados em sítios de doença alérgica. O agonismo ao DP2 promove a migração ou ativação de basófilos, eosinófilos e de células Th2 *in vitro* e *in vivo* (Kostenis and Ulven, *Trends in Molecular Medicine* (2006) 12:1471-148-158), sugerindo que este receptor pode direcionar processos de doença *in vivo*. Essa hipótese foi reforçada pela evidência de menores respostas alérgicas, mostrada por camundongos com deficiência de DP2 resultante de inativação gênica por recombinação homóloga em modelos pré-clínicos de asma e dermatite atópica. Resultados similares foram relatados empregando pequenas moléculas inibidoras seletivas de DP2 (revisado em Pettipher, *et al.*, *Nature Reviews Drug Discovery* (2007) 6:313-325).

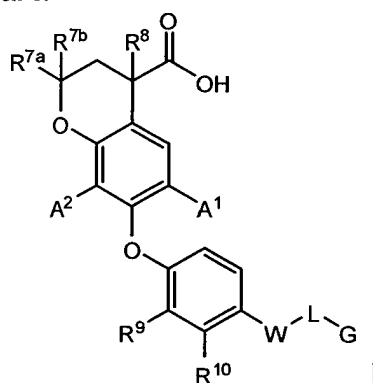
A validação clínica de DP2 como alvo para doença alérgica é fornecida também por Ramatroban (BAY u34505). Ramatroban foi desenvolvido originalmente como antagonista do receptor de Tromboxano A2 (TP), porém exibiu atividade clínica inesperada em alergia, o que não pode ser rapidamente explicado sua atividade contra TP. Foi demonstrado recentemente que Ramatroban é também inibidor de DP2, e sua atividade em mo-

delos pré-clínicos de alergia pode ser recapitulada com inibidores seletivos de DP2, porém não de TP (Sugimoto *et al.*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2003) 305:347-352; Takeshiti *et. al.*, *International Immunology* (2004) 16:947-959). Esses achados reforçam a visão de que a eficácia clínica vista com Ramatroban em doença alérgica é decorrente de sua atividade contra DP2. Ramatroban é atualmente aprovado no Japão para o tratamento de rinite alérgica sazonal. Com base na validação de DP2 como alvo farmacológico em alergia, muitos buscaram desenvolver inibidores de DP2 para o tratamento de doença alérgica, e o primeiro destes iniciou presentemente a fase de desenvolvimento clínico.

O pedido de patente internacional, publicação número WO 2004/058164 descreve, entre outros, certos derivados de ácido 2-fenóxi-fenil acético substituído que modulam CRTH2, o receptor seletivo de PGD2 (molécula homóloga quimioatraente do receptor, expressa em células Th2), atualmente mais comumente referido como DP2. Os compostos são considerados úteis no tratamento de doenças imunológicas tais como asma e inflamação alérgica.

Foi constatado agora que certos derivados de ácido fenóxi-cromano carboxílico com grupo amida ligado na posição 4 do grupo fenóxi são antagonistas do receptor DP2.

De acordo com uma modalidade, a presente invenção provê um composto da fórmula geral I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A<sup>1</sup> é hidrogênio, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C alquila) ou ciclopropi-

la;

$A^2$  é hidrogênio, Cl, Br, F, (1-4C alquila) ou ciclopropila;

W é  $-C(=O)NR^1-$  ou  $-NR^2C(=O)-$ ;

$R^1$  e  $R^2$  são, cada um, hidrogênio ou metila;

5 L é uma ligação,  $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-^*$ , (2-4C)alquenileno,  $-O(1-4C \text{ alquila})-^*$ ,  $-(1-4C \text{ alquila})-O-^*$ ,  $-(1-4C \text{ alquila})-S-^*$ , (3-6C)cicloalquileno ou hetCyc<sup>1</sup>, em que o \* indica o ponto de ligação a G, contanto que, quando W for  $-C(=O)NR_2-$ , então L não será  $-(CH=CH)-$ ;

$m = 0, 1$  ou  $2$ ;

$n = 0$  ou  $1$ ;

10  $R^a$  e  $R^b$  são selecionados independentemente de hidrogênio e (1-4C alquila);

$R^3$  é hidrogênio, (1-4C alquila) ou  $CH_2OH$ ;

$R^4$  é hidrogênio ou metila;

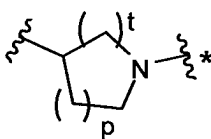
$R^5$  é hidrogênio, (1-4C alquila), OH,  $-O(1-4C \text{ alquila})$  ou F;

15  $R^6$  é hidrogênio, F ou metila,

ou  $R^5$  e  $R^6$  juntos com o carbono ao qual estão ligados formam um anel ciclopropila,

contanto que, quando  $m = 0$  e  $n = 0$ , então  $R^5$  e  $R^6$  não formarão um anel com o carbono ao qual estão ligados;

20 hetCyc<sup>1</sup> é um grupo com a fórmula



em que  $t$  é 1 ou 2 e  $p$  é 0 ou 1, e o \* indica o ponto de ligação a G;

G é  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , naftila, um anel de (5-6C)cicloalquila fundido a benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de Cl e OMe, um anel heterocíclico de 5 a 6 membros fundido a benzeno com 1-2 heteroátomos selecionados independentemente de O e N, um anel (3-6C)cicloalquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C)alquila, um anel oxaspirononanila ou t-butila;

30  $Ar^1$  é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br,  $CF_3$ , (1-4C)alquila, OH, -

O(1-4C alquila), -S(1-3C alquila), -SCF<sub>3</sub>, ciclopropila, -CH<sub>2</sub>N(1-3C alquila)<sub>2</sub>, -O-(2-3C)fluoralquila, -O-(1-3C)difluoralquila, -O-(1-3C)trifluoralquila, -OCH<sub>2</sub>(ciclopropila), e (3-4C)alquinila;

Ar<sup>2</sup> é fenila substituído com Ar<sup>3</sup>, -O-Ar<sup>4</sup>, hetAr<sup>1</sup> ou -O-hetAr<sup>2</sup>, em  
5 que Ar<sup>2</sup> é ainda opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl e CF<sub>3</sub>;

Ar<sup>3</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br e (1-4C alquila);

Ar<sup>4</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br e (1-4C alquila);  
10

hetAr<sup>1</sup> é uma heteroarila de 6 membros com 1-2 átomos de nitrogênio e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C alquila);

hetAr<sup>2</sup> é uma heteroarila de 6 membros com 1-2 átomos de nitrogênio e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C alquila) e CF<sub>3</sub>;  
15

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um, independentemente hidrogênio ou metila;

R<sup>9</sup> é hidrogênio, metila, flúor ou NO<sub>2</sub> e  
20 R<sup>10</sup> é hidrogênio, metila ou flúor.

Foi constatado que compostos de acordo com a presente invenção são antagonistas de DP2 e úteis no tratamento de doenças imunológicas tais como asma e inflamação alérgica.

Será apreciado que certos compostos de acordo com a invenção  
25 podem conter um ou mais centros de assimetria, podendo, portanto, ser preparados e isolados em mistura de isômeros, tais como mistura racêmica, ou em forma enantiomericamente pura.

Os compostos da Fórmula I incluem sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Ademais, os compostos da Fórmula I incluem também outros sais destes compostos não necessariamente farmaceuticamente aceitáveis, e que podem ser úteis como intermediários para preparar e/ou purificar  
30 compostos da Fórmula I e/ou para separar enantiômeros de compostos da

### Fórmula I.

Exemplos de sais da Fórmula I incluem sais de metal alcalino, tais como sais de lítio, sódio ou potássio, ou sais de metal alcalinoterroso, tais como sais de cálcio. É feita especial menção ao sal de sódio.

- 5                    Outro exemplo de sal inclui sal de trometamina (nome IUPAC: 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol; também conhecido como Tris).

Será ainda apreciado que os compostos de Fórmula I ou seus sais podem ser isolados na forma de solvatos e, conseqüentemente, qualquer um destes solvatos está incluído no âmbito da presente invenção.

- 10                    O termo "(1-4C)alquila", neste relatório descritivo, refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente saturado de cadeia linear ou ramificada de um a quatro átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila incluem, entre outros, metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-metil-1-propila, 2-butila e 2-metil-2-propila.

- 15                    O termo "(2-4C)alquenileno", neste relatório descritivo, refere-se a um radical hidrocarboneto bivalente de cadeia linear ou ramificada de dois a quatro átomos de carbono com uma ligação dupla. A ligação dupla pode estar na orientação *cis* ou *trans*.

- 20                    O termo "(3-4C)alquinila", neste relatório descritivo, refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada de 3-4 carbonos com uma ligação tripla.

O termo "(2-3C)fluoralquila", neste relatório descritivo, refere-se a um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alquila em que um dos átomos de hidrogênio está substituído por um átomo de flúor.

- 25                    O termo "(1-3C)difluoralquila", neste relatório descritivo, refere-se a um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila em que dois dos átomos de hidrogênio estão cada um substituídos por um átomo de flúor.

- 30                    O termo "(1-3C)trifluoralquila", neste relatório descritivo, refere-se a um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila em que três dos átomos de hidrogênio estão cada um substituídos por um átomo de flúor.

Em certas modalidades, A<sup>1</sup> é CN, Cl, (1-4C alquila) ou ciclopropila.

Em certas modalidades,  $A^1$  é CN, Cl, metila ou ciclopropila.

Em certas modalidades,  $A^1$  é CN, Cl ou ciclopropila.

Em certas modalidades,  $A^1$  é CN ou Cl.

5 Em certas modalidades,  $A^1$  é hidrogênio. Em certas modalidades,  $A^1$  é CN. Em certas modalidades,  $A^1$  é Cl. Em certas modalidades,  $A^1$  é (1-4C alquila). Um exemplo de  $A^1$  é metila. Em certas modalidades,  $A^1$  é ciclopropila. Em certas modalidades,  $A^1$  é OMe. Em certas modalidades,  $A^1$  é Br.

10 Em certas modalidades,  $A^2$  é selecionado de H, Br, Cl, ciclopropila e metila.

Em certas modalidades,  $A^2$  é selecionado de H, Br, Cl e ciclopropila.

Em certas modalidades,  $A^2$  é selecionado de hidrogênio e Br.

Em certas modalidades,  $A^2$  é selecionado de hidrogênio e Cl.

15 Em certas modalidades,  $A^2$  é selecionado de hidrogênio e ciclopropila.

Em certas modalidades,  $A^2$  é hidrogênio. Em certas modalidades,  $A^2$  é Cl. Em certas modalidades,  $A^2$  é Br. Em certas modalidades,  $A^2$  é (1-4C alquila). Um exemplo especial é metila. Em certas modalidades,  $A^2$  é  
20 ciclopropila.

Em certas modalidades,  $A^1$  é selecionado de Cl, CN e ciclopropila, e  $A^2$  é selecionado de H, Cl e ciclopropila.

Em certas modalidades,  $A^1$  é selecionado de CN, Cl e ciclopropila, e  $A^2$  é H.

25 Em certas modalidades,  $A^1$  é CN e  $A^2$  é hidrogênio.

Em certas modalidades,  $A^1$  é Cl e  $A^2$  é hidrogênio.

Em certas modalidades,  $A^1$  é ciclopropila e  $A^2$  é hidrogênio.

Em certas modalidades,  $A^1$  é Cl e  $A^2$  é Br.

Em certas modalidades,  $A^1$  e  $A^2$  são ambos Cl.

30 Em certas modalidades,  $A^1$  é Cl e  $A^2$  é ciclopropila.

Em certas modalidades,  $A^1$  e  $A^2$  ambos são ciclopropila.

Em certas modalidades,  $A^1$  e  $A^2$  ambos são hidrogênio.

Em certas modalidades,  $R^{7a}$  e  $R^{7b}$  ambos são hidrogênio.

Em certas modalidades,  $R^{7a}$  e  $R^{7b}$  ambos são metila.

Em certas modalidades,  $R^{7a}$  é hidrogênio e  $R^{7b}$  é metila.

5 des,  $R^8$  é hidrogênio. Em certas modalidades,  $R^8$  é metila.

Em certas modalidades, cada um de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$  e  $R^8$  é hidrogênio.

Em certas modalidades,  $R^9$  é hidrogênio ou flúor.

Em certas modalidades,  $R^9$  é hidrogênio. Em certas modalidades,  $R^9$  é flúor. Em certas modalidades,  $R^9$  é metila. Em certas modalidades,  
10  $R^9$  é  $\text{NO}_2$ .

Em certas modalidades,  $R^{10}$  é hidrogênio ou flúor.

Em certas modalidades,  $R^{10}$  é hidrogênio. Em certas modalidades,  $R^{10}$  é flúor. Em certas modalidades,  $R^{10}$  é metila.

Em certas modalidades,  $R^9$  e  $R^{10}$  são, cada um, hidrogênio.

15 Em certas modalidades,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  e  $R^{10}$  são, cada um, hidrogênio.

Em uma modalidade,  $W$  é  $-\text{CONR}_1-$ . Um exemplo de valor especial para  $R^1$  é hidrogênio. Em uma modalidade,  $W$  is  $-\text{NR}^2\text{CO}-$ . Em uma modalidade,  $R^2$  é hidrogênio. Em outra modalidade,  $R^2$  é metila. Exemplos de  
20 valor para  $W$  são  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})-$  e  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$ .

Em uma modalidade especial,  $W$  é  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ .

Em uma modalidade,  $L$  é uma ligação.

Em uma modalidade,  $L$  é  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-^*$ .

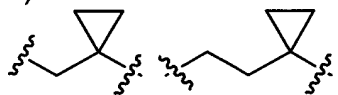
Em certas modalidades, quando  $L$  é  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-^*$ ,  $n$  é 0 ou 1 e  $m$  é 0, 1 ou 2. Em certas modalidades,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^5$  e  $R^6$  são, cada um, hidrogênio, de tal modo que  $L$  é selecionado de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  e  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .  
25

Em certas modalidades, quando  $L$  é  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-^*$ , em que um entre  $m$  ou  $n$  é 0.

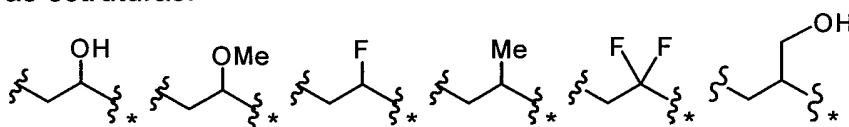
30 Em certas modalidades,  $L$  é uma ligação e  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

Em certas modalidades, quando  $L$  é  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-^*$ ,  $n$  é 0 ou 1,  $m$  é 1 ou 2 e  $R^5$  e  $R^6$  juntos ao átomo com o qual es-

tão unidos formam um anel ciclopropila. Em certas modalidades, cada um de  $R^3$  e  $R^4$  é hidrogênio, quando  $n$  for 1, e cada um de  $R^a$  e  $R^b$  é hidrogênio. Valores especiais para  $L$  incluem grupos  $-\text{CH}_2(\text{cicloprop-1,1-di-ila})$  e  $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{cicloprop-1,1-di-ila})$  com as estruturas:



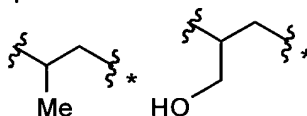
- 5 Em certas modalidades, quando  $L$  é  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-^*$ ,  $R^5$  é hidrogênio, (1-4C alquila), OH,  $-\text{O}(1-4\text{C alquila})$  ou F, e  $R^6$  é hidrogênio, F ou metila. Em certas modalidades,  $n$  é 1 e  $m$  é 0. Em certas modalidades,  $R^3$  e  $R^4$  são, cada um, hidrogênio. Valores particulares para  $L$  incluem as estruturas:



- 10 em que o asterisco indica o ponto de ligação ao grupo G.

Em certas modalidades, quando  $L$  é  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-^*$ ,  $n$  é 1,  $m$  é 0, 1 ou 2,  $R^3$  é hidrogênio, (1-4C alquila) ou  $-\text{CH}_2\text{OH}$  e  $R^4$  é hidrogênio ou metila. Em certas modalidades,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^5$  e  $R^6$  são, cada um, hidrogênio. Em certas modalidades,  $m$  é 0 e  $R^5$  e  $R^6$  são, cada um, hidrogênio. Valores especiais para  $L$  incluem as estruturas:

- 15



em que o asterisco indica o ponto de ligação ao grupo G.

Em certas modalidades,  $L$  é (2-4C)alquenileno. Valores especiais para  $L$  incluem  $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$  e  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2-$ .

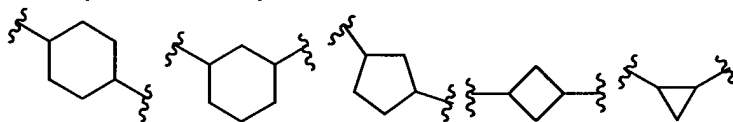
- 20 Em certas modalidades,  $L$  é  $-\text{O}(1-4\text{C alquil})-^*$ , em que o asterisco indica o ponto de ligação ao grupo G. Um valor especial é  $-\text{OCH}_2-$ .

Em certas modalidades,  $L$  é  $-(1-4\text{C alquil})-\text{O}-^*$ , em que o asterisco indica o ponto de ligação ao grupo G. Um valor especial é  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-^*$ .

Em certas modalidades,  $L$  é  $-(1-4\text{C alquil})-\text{S}-^*$ , em que o asterisco indica o ponto de ligação ao grupo G. Um valor especial é  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-^*$ .

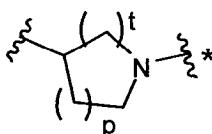
- 25 Em certas modalidades,  $L$  é (3-6C)cicloalquileno, ou seja, um anel cicloalquila divalente com de 3 a 6 átomos de carbono no anel, em que

os radicais estão situados em átomos diferentes de carbono dentro do anel. Exemplos incluem aneis ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno e ciclohexileno. Valores particulares para L incluem as estruturas:

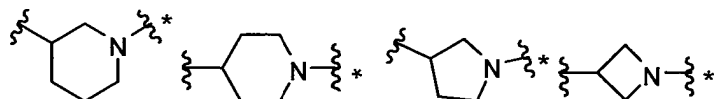


Em certas modalidades, L é hetCyc<sup>1</sup>, o qual é representado pela

5 fórmula



em que t e p são como definidos neste relatório descritivo e o asterisco indica o ponto de ligação ao grupo G. Valores especiais para L incluem as estruturas:



Em certas modalidades da Fórmula I, L é selecionado de uma ligação,  $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-^*$ , (3-6C)cicloalquileno, -O(1-4C alquil)-\*, -(1-4C alquil)-O-\* e -(1-4C alquil)-S-.

Em certas modalidades da Fórmula I, L é selecionado de hetCyc<sup>1</sup>, -O(1-4C alquila)-\*, -(1-4C alquil)-O-\* e -(1-4C alquil)-S-.

Em certas modalidades da Fórmula I, L é selecionado de -O(1-4C alquila)-\*, -(1-4C alquil)-O-\* e -(1-4C alquil)-S-.

Em certas modalidades da Fórmula I, L é hetCyc<sup>1</sup>.

Em certas modalidades da Fórmula I, L é selecionado de uma ligação,  $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-^*$  e (3-6C)cicloalquileno.

Em certas modalidades da Fórmula I, L é selecionado de uma ligação e  $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-^*$ .

Em certas modalidades da Fórmula I, L é selecionado de uma ligação e CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

Em certas modalidades, o grupo G é Ar<sup>1</sup>.

Em certas modalidades, Ar<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br,

CF<sub>3</sub>, (1-4C)alquila, OH, -O(1-4C alquila), -S(1-3C alquila), -SCF<sub>3</sub>, ciclopropila, -CH<sub>2</sub>N(1-3C alquila)<sub>2</sub>, -O-(2-3C)fluoralquila, -O-(1-3C)difluoralquila -O-(1-3C)trifluoralquila, -OCH<sub>2</sub>(ciclopropila) e (3-4C)alquinila.

Em modalidades especiais, Ar<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metila, etila, propila, terc-butila, OH, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, terc-butoxi, SMe, SCF<sub>3</sub>, ciclopropila, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>(ciclopropila) e propinila. Em certas modalidades, Ar<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída com 2 dos referidos substituintes. Em certas modalidades, Ar<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída com 3 dos referidos substituintes.

Valores especiais para G quando representado por Ar<sup>1</sup> incluem fenila, 2-clorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 2,6-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 2,4-diclorofenila, 2,5-diclorofenila, 2,3-diclorofenila, 3,5-diclorofenila, 2-cloro-6-fluorfenila, 2-cloro-4-fluorfenila, 2-fluorfenila, 3-fluorfenila, 4-fluorfenila, 2,4-difluorfenila, 2-bromofenila, 4-bromofenila, 2-trifluormetilfenila, 3-trifluormetilfenila, 4-trifluormetilfenila, 2-metilfenila, 3-metilfenila, 4-metilfenila, 2,4-dimetilfenila, 2-hidroxifenila, 3-hidroxifenila, 4-hidroxifenila, 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 4-metoxifenila, 2-terc-butoxifenila, 2-etoxifenila, 3-isopropoxifenila, 2-trifluormetoxifenila, 2-tiometilfenila, 3-tiometilfenila, 4-tiometilfenila, 4-trifluormetiltiofenila, 2-ciclopropilfenila, 4-ciclopropilfenila, 3-terc-butilfenila, 4-terc-butilfenila, 4-(dimetilamino)metilfenila, 3,4-dimetoxifenila, 2,3-dimetoxifenila, 2,4-dimetoxifenila, 3-metóxi-4-clorofenila, 2-cloro-4-metoxifenila, 2-metóxi-4-bromofenila, 2-metóxi-4-clorofenila, 2-metóxi-4-fluorfenila, 2-metóxi-4-trifluormetilfenila, 2-metóxi-4-ciclopropilfenila, 2-flúor-5-clorofenila, 2-cloro-4-trifluormetilfenila, 2-cloro-4-bromofenila, 2-metil-4-clorofenila, 2,5-dimetoxifenila, 2-metóxi-5-bromofenila, 2-bromo-4-clorofenila, 2-cloro-4-ciclopropilfenila, 2-ciclopropil-4-clorofenila, 2,4-dicloro-6-metoxifenila, 3-metóxi-4-clorofenila, 4-difluormetoxifenila, 2-cloro-4,6-dimetoxifenila, 2,6-dimetoxifenila, 4-cloro-2,6-dimetoxifenila, 2-cloro-6-metoxifenila, 2,4-dicloro-6-etoxifenila, 2-metil-4-clorofenila, 2-etil-4-clorofenila, 2-propil-4-clorofenila,

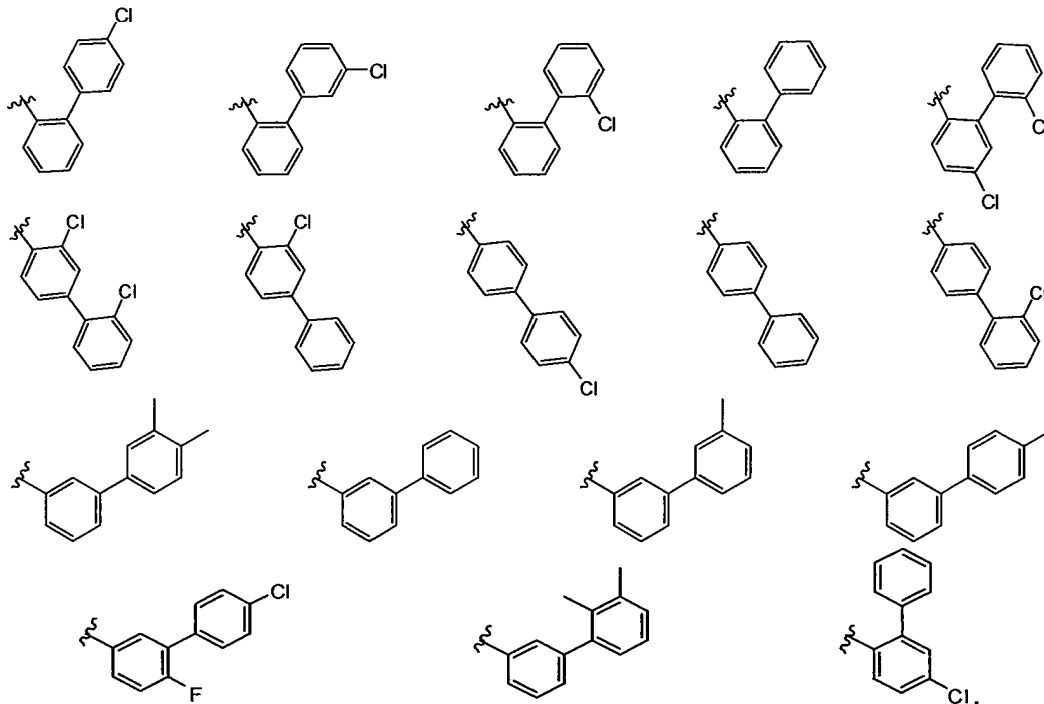
2,6-dicloro-4-metoxifenila, 2-trifluormetil-4-clorofenila, 2,4-dietoxifenila, 3,5-dimetoxifenila, 2-metóxi-3-clorofenila, 3-cloro-5-metoxifenila, 2,4-trifluormetilfenila, 2-etilfenila, 2-tiometil-4-clorofenila, 2-etóxi-4-metoxifenila, 2-metóxi-5-clorofenila, 2-etóxi-4-clorofenila, 2-trifluormetóxi-4-clorofenila, 2-terc-butóxi-4-clorofenila, 2-ciclopropilmetóxi-4-clorofenila, 2-isopropóxi-4-clorofenila, 2-etóxi-4-clorofenila, 2-propóxi-5-clorofenila, 4-cloro-2-(2-fluoretóxi)fenila, 4-cloro-2-(3-fluorpropóxi)fenila e 2-cloro-4-(propin-1-il)fenila.

Valores adicionais para G quando representado por  $Ar^1$  incluem 2,4-di(trifluormetil)fenila, 2-ciclopropil-4-trifluormetilfenila, 2,4,6-trimetoxifenil, 2-metóxi-4-etoxifenila, 2-flúor-4-clorofenila e 2-hidróxi-4-clorofenila.

Em certas modalidades da Fórmula I, G é  $Ar^2$ .

Em certas modalidades,  $Ar^2$  é um grupo fenila substituído com  $Ar^3$ , em que  $Ar^2$  é ainda opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl e  $CF_3$ . Exemplos de  $Ar^3$  incluem fenila, 2-clorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 3-metilfenila, 4-metilfenila, 3,4-dimetilfenila e 2,3-dimetilfenila.

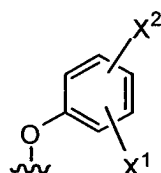
Valores especiais para G quando representado por  $Ar^2$  incluem as estruturas:



Em certas modalidades da Fórmula I, G é  $Ar^2$  e  $Ar^2$  é fenila subs-

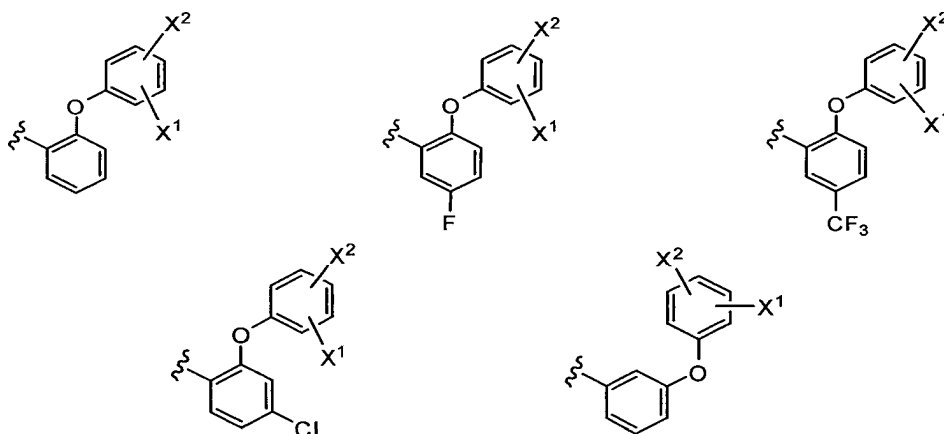
tituído com  $\text{O-Ar}^4$ , em que o grupo  $\text{Ar}^2$  é ainda opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl e  $\text{CF}_3$ . Exemplos de substituintes  $\text{O-Ar}^4$  incluem grupos fenóxi opcionalmente substituído com flúor, cloro ou bromo. Exemplos especiais de  $\text{O-Ar}^4$  podem

5 ser representados pela estrutura:

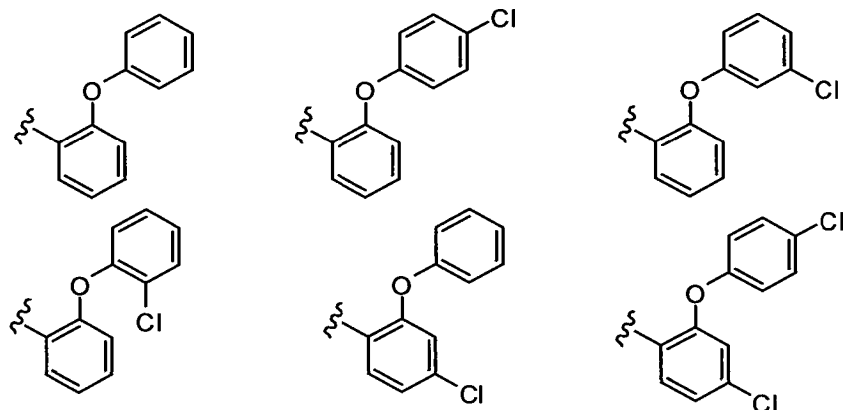


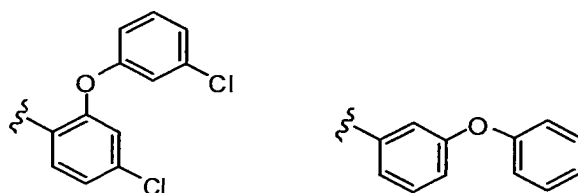
em que  $\text{X}^1$  e  $\text{X}^2$  são selecionados independentemente de flúor, cloro e bromo.

Exemplos de G quando representado por  $\text{Ar}^2$  incluem as estruturas:

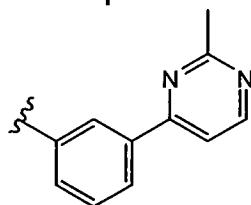


10 em que  $\text{X}^1$  e  $\text{X}^2$  são selecionados independentemente de flúor, cloro e bromo. Exemplos especiais de G quando representado por  $\text{Ar}^2$  incluem as estruturas:

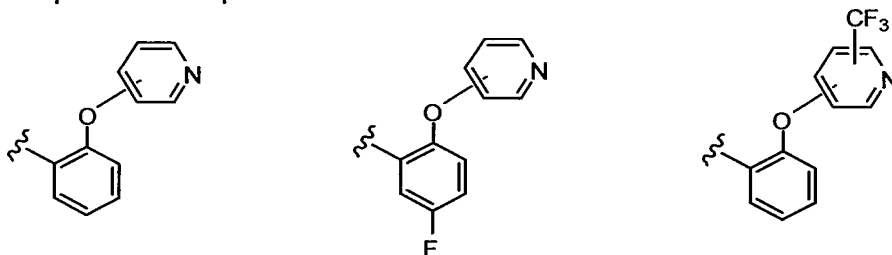




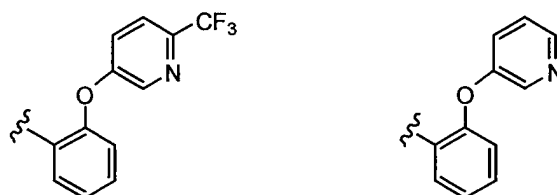
- Em certas modalidades da Fórmula I, G é  $\text{Ar}^2$  e  $\text{Ar}^2$  é fenila substituído com  $\text{hetAr}^1$ , em que o referido  $\text{Ar}^2$  é ainda opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl e  $\text{CF}_3$ . Exemplos de substituintes  $\text{hetAr}^1$  incluem anéis piridila e pirimidila. Em
- 5 certas modalidades,  $\text{hetAr}^1$  é substituído com um ou mais grupos (1-4C alquila), por exemplo, um ou mais grupos metila. Exemplos especiais de  $\text{hetAr}^1$  incluem grupos metilpirimidila, tais como 2-metilpirimidila. Um exemplo especial de G quando representado por  $\text{Ar}^2$  é a estrutura:



- Em certas modalidades da Fórmula I, G é  $\text{Ar}^2$ , em que  $\text{Ar}^2$  é fenila substituído com  $-\text{O-hetAr}^2$ , em que o referido  $\text{Ar}^2$  é ainda opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl e  $\text{CF}_3$ . Exemplos de  $\text{O-hetAr}^2$  incluem grupos piridinilóxi e pirimidinilóxi, cada um destes opcionalmente substituído com  $\text{CF}_3$ . Exemplos de G quando representado por  $\text{Ar}^2$  incluem as estruturas:

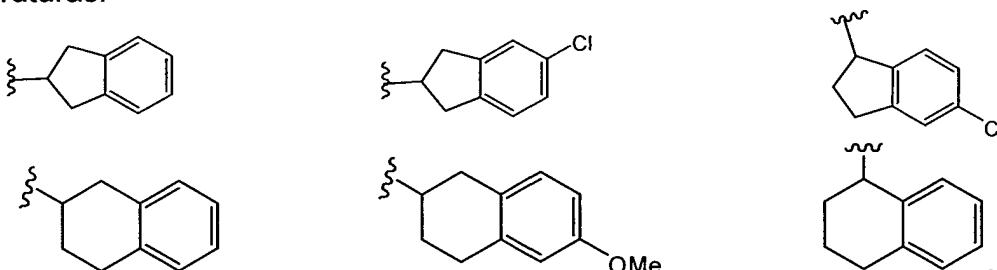


- 15 Exemplos especiais de G quando representado por  $\text{Ar}^2$  incluem as estruturas:

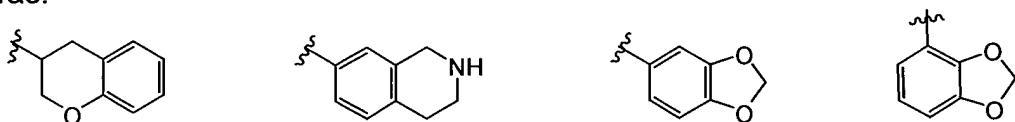


Em certas modalidades, G é naftila. Exemplos incluem 1-naftila e 2-naftila.

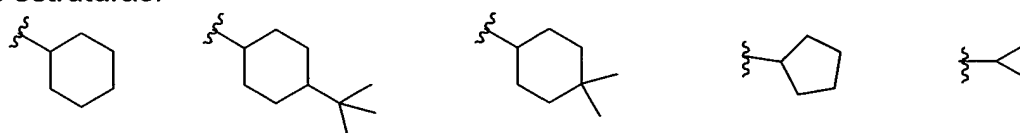
Em certas modalidades, G é um anel de (5-6C)cicloalquila fundido a benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de Cl e OMe. Exemplos de anel de (5-6C)cicloalquila fundido a benzeno incluem anéis 2,3-di-hidro-1H-indenila e tetra-hidronaftila não substituídos e substituídos, por exemplo, anéis 2,3-di-hidro-1H-inden-1-ila, 2,3-di-hidro-1H-inden-2-ila, 1,2,3,4-tetra-hidronaft-2-ila não substituídos e substituídos. Valores especiais para o grupo G incluem as estruturas:



Em certas modalidades, G é um heterociclo de 5 a 6 membros fundido a benzeno com 1 a 2 heteroátomos no anel selecionados independentemente de O e N. Exemplos incluem anéis cromanila, tetra-hidroquinolinila e benzodioxolila. Valores especiais para G incluem as estruturas:



Em certas modalidades, G é um anel (3-6C)cicloalquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C)alquila. Exemplos incluem anéis ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila, tais como um ou mais grupos metila, etila, propila, isopropila, butila e t-butila. Em certas modalidades G é um grupo cicloalquila substituído com um ou mais grupos metila ou t-butila. Exemplos especiais de G incluem as estruturas:



Em certas modalidades, G é um anel oxaspiro[4.4]nonanila. Um exemplo especial é 1-oxaspiro[4.4]nonanila.

Em certas modalidades, G é um grupo terc-butila.

Em certas modalidades, G é selecionado de Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> e um anel (3-6C)cicloalquila.

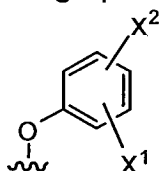
Em certas modalidades, G é selecionado de Ar<sup>1</sup> e Ar<sup>2</sup>.

Em certas modalidades, G é selecionado de Ar<sup>1</sup> e Ar<sup>2</sup>, em que Ar<sup>2</sup> é fenila substituído com Ar<sup>3</sup>.

Modalidades especiais da Fórmula I incluem compostos em que:

Ar<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metila, etila, propila, terc-butila, OH, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, terc-butóxi, SMe, SCF<sub>3</sub>, ciclopropila, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>(ciclopropila) e propinila;

Ar<sup>3</sup> é selecionado de fenila, 2-clorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 3-metilfenila, 4-metilfenila, 3,4-dimetilfenila e 2,3-dimetilfenila; -O-Ar<sup>4</sup> é selecionado de grupos com a fórmula



em que X<sup>1</sup> e X<sup>2</sup> são selecionados independentemente de flúor, cloro e bromo;

hetAr<sup>1</sup> é selecionado de um anel piridila e pirimidila, cada um destes opcionalmente substituído com um ou mais grupos (1-4C alquila); e

O-hetAr<sup>2</sup> é selecionado de grupos piridinilóxi e pirimidinilóxi, cada um destes opcionalmente substituído com CF<sub>3</sub>.

Exemplos de valores especiais para grupos -L-G- incluem grupos em que:

L é uma ligação e G é Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, naftila, anel benzênico fundido a (5-6 C)cicloalquila, anel heterocíclico de 5 a 6 membros fundido a benzeno, anel (3-6C)cicloalquila ou anel oxaspiro[4.4]nonanila;

L é CH<sub>2</sub> e G é Ar<sup>1</sup>, naftila ou anel benzênico fundido a (5-6

C)cicloalquila;

L é  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  e G é  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ , naftila, (3-6C cicloalquila) ou terc-butila;

5 L é  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$  e G é  $\text{Ar}^1$ ;

L é  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  e G é  $\text{Ar}^1$ ;

L é  $-\text{OCH}_2$  e G é  $\text{Ar}^1$ ;

L é  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$  e G é  $\text{Ar}^1$ ;

L é  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  e G é  $\text{Ar}^1$ ;

L é  $\text{hetCyc}^1$  e G é  $\text{Ar}^1$ ; e

10 L é (3-6C)cicloalquilenos e G é  $\text{Ar}^1$ ;

em que cada um dos grupos G acima é opcionalmente substituído como definido neste relatório descritivo.

Em certas modalidades da Fórmula I,  $-\text{L-G}-$  é um grupo em que L é uma ligação ou  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  e G é  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ , naftila, (3-6C cicloalquila) ou terc-butila, ou um grupo em que L é  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$ , onde um entre m ou n é 0 e G é  $\text{Ar}^1$ .

Em modalidades especiais da Fórmula I,  $-\text{L-G}-$  é um grupo em que L é uma ligação ou  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  e G é  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$  ou anel (3-6C)cicloalquila, ou um grupo em que L é  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$  e G é  $\text{Ar}^1$ .

20 Em certas modalidades da Fórmula I,  $-\text{L-G}-$  é um grupo em que L é uma ligação ou  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  e G é  $\text{Ar}^1$  ou  $\text{Ar}^2$ , ou um grupo em que L é  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$  e G é  $\text{Ar}^1$ .

Em certas modalidades da Fórmula I,  $-\text{L-G}-$  é um grupo em que L é uma ligação ou  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$  e G é  $\text{Ar}^1$ .

25 Em cada uma das combinações  $-\text{L-G}-$  descritas acima, G é opcionalmente substituído como descrito para Fórmula I.

Em certas modalidades das combinações  $-\text{L-G}-$  acima, W é  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ .

30 Compostos da Fórmula I incluem compostos da Fórmula Ia em que:

$\text{A}^1$  é CN, Cl ou ciclopropila;

$\text{A}^2$  é hidrogênio, Cl, BR ou ciclopropila;

W é  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ;

L é como definido para Fórmula I;

5 G é  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ , naftila, anel de (5-6C)cicloalquila fundido a benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de Cl e OMe, anel heterocíclico de 5 a 6 membros fundido a benzeno com 1 a 2 heteroátomos selecionados independentemente de O e N, ou anel (3-6C)cicloalquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C)alquila;

$\text{Ar}^1$  é como definido para Fórmula I;

10  $\text{Ar}^2$  é como definido para Fórmula I;

$\text{R}^{7a}$ ,  $\text{R}^{7b}$  e  $\text{R}^8$  são, cada um, independentemente hidrogênio;

$\text{R}^9$  é hidrogênio, metila, flúor ou  $\text{NO}_2$ ; e

$\text{R}^{10}$  é hidrogênio, metila ou flúor.

15 Compostos da Fórmula I incluem também compostos da Fórmula **Ib**, em que:

$\text{A}^1$  é CN, Cl ou ciclopropila;

$\text{A}^2$  é hidrogênio, Cl, Br ou ciclopropila;

W é  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ;

L é como definido para Fórmula I;

20 G é  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ , naftila ou um anel (3-6C)cicloalquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C)alquila;

$\text{Ar}^1$  é como definido para Fórmula I;

$\text{Ar}^2$  é como definido para Fórmula I;

25  $\text{R}^{7a}$ ,  $\text{R}^{7b}$  e  $\text{R}^8$  são, cada um, independentemente hidrogênio;

$\text{R}^9$  é hidrogênio, metila, flúor ou  $\text{NO}_2$ ; e

$\text{R}^{10}$  é hidrogênio, metila ou flúor.

Compostos da Fórmula I incluem também compostos da Fórmula **Ic**, em que:

30  $\text{A}^1$  é CN, Cl ou ciclopropila;

$\text{A}^2$  é hidrogênio, Cl, Br ou ciclopropila;

W é  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ;

L é uma ligação ou  $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ , em que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^5$  e  $R^6$  são como definidos para Fórmula I;

5 G é  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , naftila, a anel de (5-6C)cicloalquila fundido a benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de Cl e OMe, anel heterocíclico de 5 a 6 membros fundido a benzeno com 1 a 2 heteroátomos selecionados independentemente de O e N, ou um anel (3-6C)cicloalquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C)alquila;

$Ar^1$  é como definido para Fórmula I;

10  $Ar^2$  é como definido para Fórmula I;

$R^{7a}$ ,  $R^{7b}$  e  $R^8$  são, cada um, independentemente hidrogênio;

$R^9$  é hidrogênio, metila, flúor ou  $NO_2$ ; e

$R^{10}$  é hidrogênio, metila ou flúor.

15 Em uma modalidade especial da Fórmula Ic, L é uma ligação ou  $CH_2CH_2$ .

Compostos da Fórmula I incluem também compostos da Fórmula Id, em que:

$A^1$  é CN, Cl ou ciclopropila;

$A^2$  é hidrogênio, Cl, Br ou ciclopropila;

20 W é  $-C(=O)NH-$ ;

L é uma ligação ou  $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ , em que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^5$  e  $R^6$  são como definidos para Fórmula I;

25 G é  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , naftila ou um anel (3-6C)cicloalquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C)alquila;

$Ar^1$  é como definido para Fórmula I;

$Ar^2$  é como definido para Fórmula I;

$R^{7a}$ ,  $R^{7b}$  e  $R^8$  são, cada um, independentemente hidrogênio;

$R^9$  é hidrogênio, metila, flúor; e

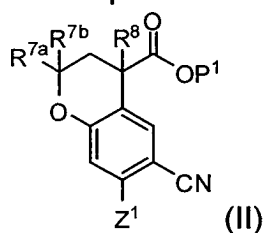
30  $R^{10}$  é hidrogênio, metila ou flúor.

Em uma modalidade especial da Fórmula Id, L é uma ligação ou  $CH_2CH_2$ .

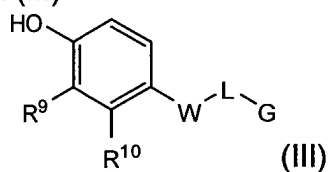
Em certas modalidades da Fórmula Id, G é Ar<sup>1</sup>, em que Ar<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metila, etila, propila, terc-butila, OH, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, terc-butoxi, SMe, SCF<sub>3</sub>, ciclopropila, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>(ciclopropila) e propinila. Em certas modalidades, Ar<sup>1</sup> é substituído com um a três dos referidos substituintes. Em certas modalidades, Ar<sup>1</sup> é substituído com dois dos referidos substituintes.

De acordo com outra modalidade, a presente invenção provê um processo para preparar um composto da Fórmula I ou um sal do mesmo como definido acima, o qual compreende:

(a) para um composto da Fórmula I no qual A<sup>1</sup> é CN e A<sup>2</sup> é hidrogênio, reagir um composto correspondente com a fórmula (II):

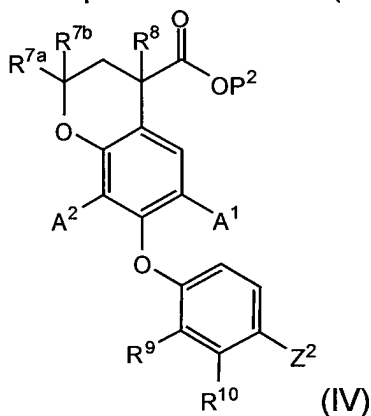


no qual P<sup>1</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo protetor de carboxila e Z<sup>1</sup> representa um átomo ou grupo de saída, com um composto correspondente com a fórmula (III)

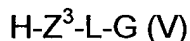


na presença de uma base; ou

(b) acoplar um composto da fórmula (IV)

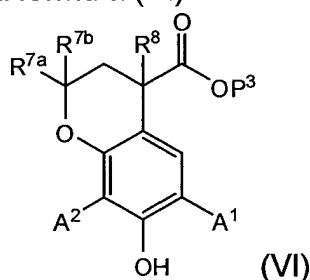


no qual  $P^2$  é como definido para  $P^1$  e  $Z^2$  representa  $-NH_2$  ou  $-C(=O)OH$ , ou um derivado reativo do mesmo, com um composto da fórmula (V)

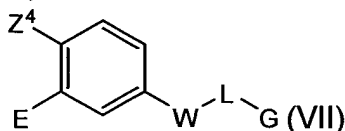


no qual  $Z^3$  representa  $OC(=O)$  ou  $NH$ , respectivamente, ou um derivado reativo do mesmo; ou

(c) para um composto da Fórmula I no qual  $A^1$  é  $Cl$ , (1-4C alquila),  $OMe$  ou ciclopropila e  $A^2$  é (1-4C alquila), cloro, bromo ou ciclopropila, acoplar um composto com a fórmula (VI)

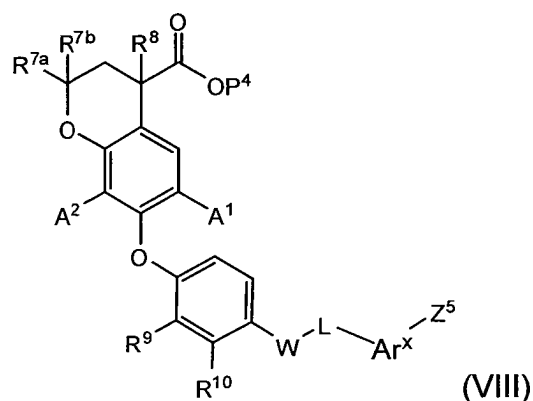


no qual  $P^3$  é como definido para  $P^1$  e  $A^1$  é  $Cl$ , (1-4C alquila) ou ciclopropila, e  $A^2$  é (1-4C alquila), cloro, bromo ou ciclopropila, com um composto correspondente com a fórmula (VII)



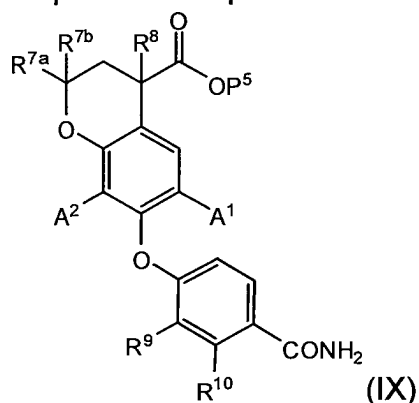
em que  $E$  é um grupo de remoção de elétron e  $Z^4$  é um átomo de saída, na presença de uma base, e, se desejado, remover o referido grupo de remoção de elétron; ou

(d) para um composto da Fórmula I em que  $G$  é  $Ar^x$ , onde  $Ar^x$  é (1)  $Ar^1$  substituído com ciclopropila ou (1-4C)alquila e ainda opcionalmente substituído como definido para  $Ar^1$ , ou (2)  $Ar^2$ , onde  $Ar^2$  é fenila substituído com  $Ar^3$  e ainda opcionalmente substituído com  $F$  ou  $Cl$ , reagir um composto correspondente com a fórmula (VIII)



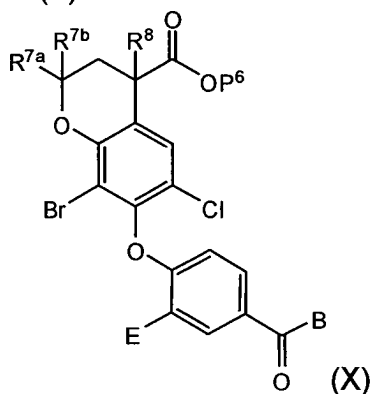
em que  $P^4$  é como definido para  $P^1$  e  $Z^5$  é um átomo ou grupo de saída, com um composto da fórmula  $Y-B(OH)_2$ , em que  $Y$  é ciclopropila, (1-4 C alquila) ou  $Ar^3$ , na presença de catalisador de metal de transição e um ligante; ou

- (e) para um composto da Fórmula I, em que  $L$  é uma ligação e  $G$  é  $Ar^1$  ou  $Ar^2$ , reagir um composto correspondente com a fórmula (IX)



em que  $P^5$  é como definido para  $P^1$ , com um composto da fórmula  $Ar^1-Z^6$  ou  $Ar^2-Z^6$ , em que  $Z^6$  é um átomo ou grupo de saída, na presença de catalisador de metal e um ligante; ou

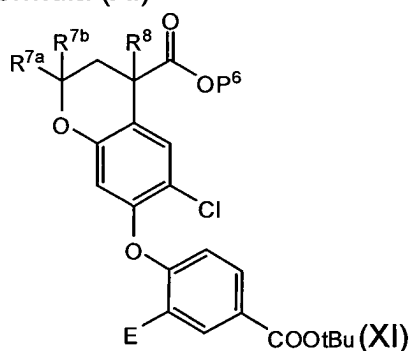
- (f) para um composto da Fórmula I, em que  $A^1$  é cloro,  $A^2$  é ciclopropila,  $R^9$  e  $R^{10}$  são hidrogênio e  $W$  é  $C(=O)NH$ , reagir um composto correspondente com a fórmula (X)



em que  $P^6$  é como definido para  $P^1$ , E é um grupo de remoção de elétron e B é O-terc-butila,  $NH_2$  ou  $NH-L-G$ , com aproximadamente 2 equivalentes de ácido ciclopropilborônico na presença de uma base adequada, um catalisador de metal e um ligante em temperaturas entre aproximadamente 100 °C e aproximadamente 150 °C, seguido pela remoção do grupo de remoção de elétron, se desejado, e acoplamento com um composto da fórmula  $H_2N-L-G$ , quando B for O-tBu, ou acoplamento com um composto da fórmula  $X-L-G$ , quando B for  $NH_2$ , em que X é um grupo ou átomo de saída; ou

(g) para um composto da Fórmula I, em que  $A^1$  é ciclopropila,  $A^2$  é ciclopropila,  $R^9$  e  $R^{10}$  are hidrogênio e W é  $C(=O)NH$ , reagir um composto correspondente da fórmula (X) com aproximadamente 4 equivalentes de ácido ciclopropilborônico na presença de uma base adequada, um catalisador de metal e um ligante em temperaturas entre aproximadamente 100 °C e 150 °C, seguido pela remoção do grupo de remoção de elétron, se desejado, e acoplamento com um composto da fórmula  $H_2N-L-G$ , quando B for O-tBu, ou acoplamento com um composto da fórmula  $X-L-G$  quando B for  $NH_2$ , em que X é um grupo ou átomo de saída; ou

(h) para um composto da Fórmula I, em que  $A^1$  é ciclopropila,  $A^2$  é hidrogênio,  $R^9$  e  $R^{10}$  are hidrogênio e W é  $C(=O)NH$ , reagir um composto correspondente com a fórmula (XI)



com aproximadamente 3 equivalentes de ácido ciclopropilborônico na presença de uma base adequada, a catalisador de metal e um ligante em temperaturas entre aproximadamente 90 °C e 150 °C, por exemplo, 120 °C, seguido pela remoção do grupo de remoção de elétron, se desejado, e acoplamento com um composto da fórmula  $H_2N-L-G$ , quando B for O-tBu, ou acoplamento com um composto da fórmula  $X-L-G$  quando B for  $NH_2$ , em que

X é um grupo ou átomo de saída; e

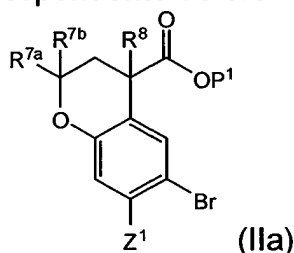
remover qualquer grupo ou grupos protetores e, se desejado, formar um sal.

Os grupos protetores carboxila em qualquer um dos métodos acima podem ser qualquer grupo protetor de carboxila conveniente, por exemplo, como descritos em Greene & Wuts, eds., *"Protecting Groups in Organic Synthesis"*, John Wiley & Sons, Inc. Exemplos de grupos protetores carboxila incluem grupos (1-6C)alquila, tais como metila, etila e t-butila. O grupo protetor de carboxila pode ser removido por métodos conhecidos no estado da técnica. Por exemplo, grupos protetores alquila podem ser removidos por hidrólise, por exemplo, tratando o composto protegido com hidróxi-

do de metal, por exemplo, hidróxido de lítio, potássio ou sódio, em solvente adequado tal como THF ou álcool (por exemplo, etanol) ou misturas dos mesmos. Grupos protetores terc-butila podem ser removidos por hidrólise ácida, por exemplo, com TFA ou cloreto de hidrogênio em solvente orgânico.

Com referência ao processo (a), o átomo de saída representado por  $Z^1$  pode ser, por exemplo, um átomo de halogênio, tal como átomo de flúor. Alternativamente,  $Z^1$  pode ser um grupo de saída, tal como triflato ou tosilato. A base pode ser, por exemplo, um hidreto de metal alcalino ou carbonato, tal como hidreto de sódio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, ou uma amina terciária, tal como trietilamina ou N,N-diisopropiletilamina. Solventes convenientes incluem N-metilpirrolidinona, ou amidas, sulfóxidos e nitrilas, tais como DMF, DMSO ou acetonitrila. A reação pode ser realizada em temperatura elevada, tal como no intervalo de 50 a 150 °C.

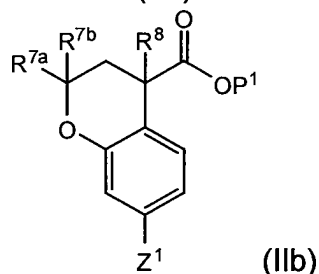
Compostos da fórmula (II) são conhecidos e podem ser preparados tratando o derivado correspondente de bromo da fórmula (IIa)



com Cu(I)CN em solvente apropriado, tal como N-metilpirrolidinona. A reação é convenientemente realizada em temperaturas elevadas, por exemplo, en-

tre 100 e 200 °C, tal como a 160 °C.

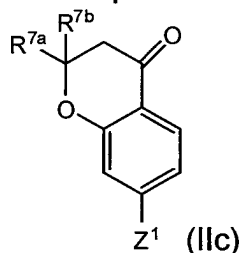
Compostos da fórmula (IIa) podem ser preparados tratando o derivado correspondente da fórmula (IIb)



com N-bromossuccinimida em solvente apropriado, tal como DMF. A reação é convenientemente realizada em temperaturas entre temperatura ambiente e 100 °C, por exemplo, a 50 °C.

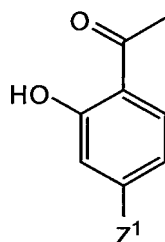
Compostos da fórmula (IIb), em que R⁸ é Me, podem ser preparados reagindo um composto correspondente da fórmula (IIb), em que R⁸ é H, com iodeto de metila na presença de uma base adequada, tal como carbonato de metal alcalino (por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio) ou hidreto de metal alcalino (por exemplo, hidreto de sódio).

Compostos da fórmula (IIb) podem ser preparados transformando em homólogo um composto correspondente da fórmula (IIc)



usando metodologias conhecidas no estado da técnica [tal como via enol éteres, epóxidos, ciano-hidrinas, α,β-sulfonas não saturadas, ceteno tioacetals, ésteres glicídicos, nitrilas e α-acetoxiacrilonitrilas], para adicionar a única unidade de carbono, seguido por hidrólise redutiva com cloreto de estanho (II) sob condições ácidas. Por exemplo, em uma modalidade, o composto da fórmula (IIc) pode ser tratado com trimetilsililnitrila e um catalisador, tal como iodeto de zinco ou I₂, quer puro ou solvente adequado, por exemplo, diclorometano. A reação é convenientemente realizada em temperatura ambiente.

O composto da fórmula (IIb), em que  $R^{7a}$  e  $R^{7b}$  são cada um Me, pode ser preparado por ciclização de um composto da fórmula

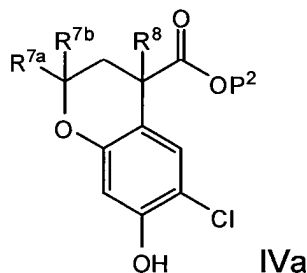


com 2-propanona na presença de uma base adequada, por exemplo, uma base amina tal como pirrolidina. A reação é convenientemente realizada em temperaturas elevadas, tais como entre 50-100 °C, por exemplo, 80 °C.

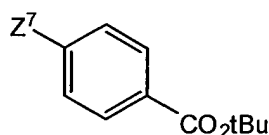
Com referência ao processo (b), o acoplamento do composto da fórmula (IV) com um composto de fórmula (V) pode ser realizado empregando condições convencionais para formação de ligação amida, por exemplo, tratando o ácido carboxílico com agente ativador, seguido por adição da amina na presença de uma base. Agentes ativadores adequados incluem cloreto de oxalila, cloreto de tionila, EDCI, HATU e HOBt. Bases adequadas incluem bases amina, por exemplo, trietilamina, di-isopropiletilamina, piridina ou excesso de amônia. Solventes adequados incluem DCM, DCE, THF e DMF.

Alternativamente, a ligação amida pode ser formada acoplando um derivado reativo de um ácido carboxílico, por exemplo, haleto ácido, tal como cloreto ácido.

Em uma modalidade especial, um composto da fórmula (IV), em que  $A^1$  é Cl,  $A^2$  é hidrogênio e  $Z^2$  é  $CO_2H$ , pode ser preparado acoplando um composto da fórmula (IVa)



com um composto correspondente da fórmula



em que  $Z^7$  é átomo ou grupo de saída, na presença de cloreto de cobre (I) e uma base inorgânica, seguido por hidrólise do éster para formar o ácido correspondente. Bases inorgânicas adequadas incluem carbonatos, tais como carbonato de cério. Átomos de saída representados por  $Z^7$  incluem átomos de halogênio, por exemplo, Br ou I. Alternativamente,  $Z^7$  pode ser um grupo de saída tal como grupo alquilsulfonila ou arilsulfonila, por exemplo, grupo triflato.

Com referência ao processo (c), exemplos de átomos de saída representados por  $Z^4$  incluem átomos de halogênio, por exemplo, F e Cl. Alternativamente,  $Z^5$  pode ser um grupo de saída tal como alquilsulfonila ou arilsulfonila, por exemplo, grupo triflato. Exemplos de grupo de remoção de elétrons incluem  $\text{NO}_2$ . Em modalidades em que o grupo de remoção de elétron é  $\text{NO}_2$ , este grupo pode ser removido, se desejado, reduzindo o grupo nitro para um grupo amino utilizando quaisquer condições convenientes de redução (por exemplo, Zn e  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), seguido pela clivagem do grupo amino (por exemplo, tratando o composto amino com nitrito de isobutila).

Com referência ao processo (d), exemplos de um átomo de saída representado por  $Z^5$  incluem F, Cl, Br e I. Alternativamente,  $Z^5$  pode ser um grupo de saída tal como grupo alquilsulfonila ou arilsulfonila, por exemplo, grupo triflato. Catalisadores de metal de transição adequados incluem catalisadores de paládio, tal como catalisadores de Pd(II), por exemplo  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  na presença de um ligante adequado. O ligante pode ser um ligante fosfina, tal como  $\text{PPh}_3$ . Bases adequadas incluem bases inorgânicas, por exemplo, carbonatos de metal alcalino tal como carbonato de potássio, carbonato de sódio ou carbonato de cério. A reação é convenientemente realizada em solvente adequado, tal como DMF, DMA, DMSO, NMP ou dioxano, em temperaturas variando de aproximadamente 50 a 160 °C.

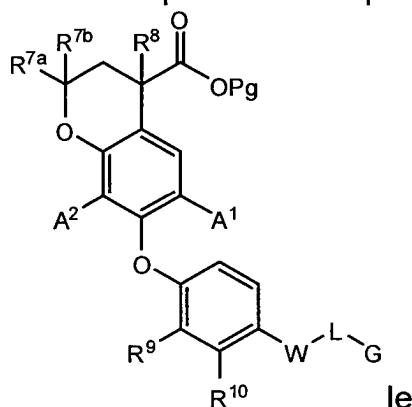
Com referência ao método (e), o átomo de saída representado por  $Z^6$  pode ser um átomo de halogênio, por exemplo, F, Cl, BR ou I. Alternativamente,  $Z^5$  pode ser um grupo de saída tal como grupo alquilsulfonila

ou arilsulfonila, por exemplo, grupo triflato. Catalisadores de metal adequados incluem catalisadores de paládio, tal como catalisadores de Pd(II), por exemplo Pd(OAc)<sup>2</sup> na presença de um ligante adequado. O ligante pode ser um ligante fosfina, tal como PPh<sub>3</sub>. A reação é convenientemente realizada na presença de uma base inorgânica tal como carbonato de metal alcalino (por exemplo, carbonato de sódio ou carbonato de cézio) em solvente adequado, tal como tolueno, DMF, THF ou NMP. A reação é convenientemente realizada em temperaturas variando de 50 a 160 °C.

Com referência aos processos (f), (g) e (h), bases adequadas incluem bases inorgânicas, por exemplo, fosfatos de metal alcalino, tal como fosfato de potássio. Catalisadores adequados incluem catalisadores de paládio, tal como catalisadores de Pd(II), por exemplo Pd(OAc)<sub>2</sub> na presença de um ligante adequado. O ligante pode ser um ligante fosfina, tal como triciclo-hexilfosfina. Exemplos de grupo de remoção de elétrons incluem NO<sub>2</sub>. Em modalidades em que o grupo de remoção de elétron é NO<sub>2</sub>, este grupo pode ser removido, se desejado, reduzindo o grupo nitro para um grupo a-amino utilizando quaisquer condições convenientes de redução (por exemplo, Zn e NH<sub>4</sub>Cl), seguido pela clivagem do grupo a-amino (por exemplo, tratando o composto a-amino com nitrito de isobutila). Solventes adequados incluem xileno e tolueno. A reação é convenientemente realizada na temperatura de refluxo do solvente.

Os compostos das Fórmulas (IV), (VI), (VIII), (IX), (X) e (XI) são também supostamente novos e são providos como modalidades adicionais desta invenção.

Esta invenção também provê um composto da Fórmula geral **le**:



ou um sal do mesmo, em que:

Pg é um grupo protetor de carboxila;

A<sup>1</sup> é hidrogênio, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C alquila) ou ciclopropila;

5 A<sup>2</sup> é hidrogênio, Cl, Br, F, (1-4C alquila) ou ciclopropila;

W é -C(=O)NR<sup>1</sup>- ou -NR<sup>2</sup>C(=O)-;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são cada um hidrogênio ou metila;

10 L é uma ligação, -(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)-\*, (2-4C)alquenileno, -O(1-4C alquila)-\*, -(1-4C alquil)-O-\*, -(1-4C alquil)-S-\*, (3-6C)cicloalquileno ou hetCyc<sup>1</sup>, em que o \* indica o ponto de ligação a G, con-

tanto que, quando W for -NR<sup>2</sup>C(=O)-, então L não será -(CH=CH)-;

m = 0, 1 ou 2;

n = 0 ou 1;

15 R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são selecionados independentemente de hidrogênio e (1-4C alquila);

R<sup>3</sup> é hidrogênio, (1-4C alquila) ou CH<sub>2</sub>OH;

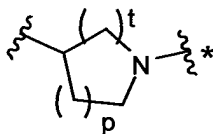
R<sup>4</sup> é hidrogênio ou metila;

R<sup>5</sup> é hidrogênio, (1-4C alquila), OH, -O(1-4C alquila) ou F;

R<sup>6</sup> é hidrogênio, F ou metila,

20 ou R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntos com o carbono ao qual estão ligados formam um anel ciclopropila;

hetCyc<sup>1</sup> é um grupo com a fórmula



em que t é 1 ou 2 e p é 0 ou 1, e o \* indica o ponto de ligação a G;

25 G é Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, naftila, anel de (5-6C)cicloalquila fundido a benzeno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de Cl e OMe, anel heterocíclico de 5 a 6 membros fundido a benzeno com 1 a 2 heteroátomos selecionados independentemente de O e N, anel (3-6C)cicloalquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C)alquila, anel oxaspiro-

30 nanila ou t-butila;

Ar<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, (1-4C)alquila, OH, -O(1-4C alquila), -S(1-3C alquila), -SCF<sub>3</sub>, ciclopropila, -CH<sub>2</sub>N(1-3C alquila)<sub>2</sub>, -O-(2-3C)fluoralquila, -O-(1-3C)difluoralquila, -O-(1-3C)trifluoralquila, -OCH<sub>2</sub>(ciclopropila) e (3-4C)alquinila;

Ar<sup>2</sup> é fenila substituído com Ar<sup>3</sup>, -O-Ar<sup>4</sup>, hetAr<sup>1</sup> ou -O-hetAr<sup>2</sup>, em que Ar<sup>2</sup> é ainda opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl e CF<sub>3</sub>;

Ar<sup>3</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br e (1-4C alquila);

Ar<sup>4</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br e (1-4C alquila);

hetAr<sup>1</sup> é um heteroarila de 6 membros com 1-2 átomos de nitrogênio e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C alquila);

hetAr<sup>2</sup> é um heteroarila de 6 membros com 1-2 átomos de nitrogênio e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C alquila) e CF<sub>3</sub>;

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um, independentemente hidrogênio ou metila;

R<sup>9</sup> é hidrogênio, metila, flúor ou NO<sub>2</sub>; e

R<sup>10</sup> é hidrogênio, metila ou flúor.

O grupo protetor representado por Pg na Fórmula **1e** pode ser qualquer grupo protetor de carboxila convenientes, por exemplo, como descritos em Greene & Wuts, eds., *"Protecting Groups in Organic Synthesis"*, John Wiley & Sons, Inc. Exemplos de grupos protetores carboxila incluem grupos (1-6C)alquila, tais como metila, etila e t-butila.

Será apreciado que os processos supramencionados podem compreender a formação de um intermediário da Fórmula **1e**, no qual Pg é um grupo protetor de carboxila (por exemplo, (1-6C)alquila, tal como metila ou etila), este grupo protetor sendo removido para dar origem a um composto da Fórmula **I**. Estes compostos formam uma modalidade adicional da in-

venção. Compostos da Fórmula Ie podem também funcionar como profármacos de compostos da Fórmula I.

5 A capacidade de compostos em teste para atuar como antagonistas do receptor DP2 podem ser demonstradas pelo ensaio descrito no Exemplo A.

Compostos que são antagonistas de DP2 são úteis no tratamento de doenças ou transtornos mediados por PGD2, por exemplo, doenças ou transtornos associados com superprodução ou desregulação de PGD2.

10 Neste relatório descritivo, o termo tratamento inclui profilaxia, além de tratamento de uma condição existente.

Exemplos de transtornos ou doenças que podem ser tratados com compostos de acordo com a invenção incluem doenças imunológicas. Ademais, os compostos da invenção podem ser úteis para tratar doenças e transtornos inflamatórios. Os compostos da invenção podem também ser  
15 úteis para tratar coceira/prurido.

Exemplos de doenças imunológicas incluem doença alérgica inflamatória, tal como asma, dermatite, rinite alérgica, urticária, anafilaxia, angioedema, alergias, hipersensibilidade de contato (por exemplo, sensibilidade ao níquel), hipersensibilidade a fármacos e conjuntivite alérgica, além de  
20 doenças autoimunes inflamatórias, tais como síndromes hipereosinofílicas, psoríase, doenças sistêmicas de mastócitos, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença intestinal inflamatória e artrite.

Exemplos de doenças imunológicas incluem doenças alérgicas inflamatórias, tais como asma, dermatite atópica, rinite alérgica, alergias sa-  
25 zonais, alergias alimentares, hipersensibilidade de contato (por exemplo, hipersensibilidade ao níquel), síndromes hipereosinofílicas e conjuntivite alérgica.

Outros exemplos de doenças alérgicas inflamatórias incluem asma (incluindo asma leve a moderada, asma grave, asma refratária, asma  
30 resistente a esteroides, asma insensível a esteroides e asma induzida por exercício), alergias tais como alergia grave/anafilaxia, alergias alimentares, alergias a plantas, alergia a fármacos, alergia a látex, reações alérgicas a

picadas venenosas, rinite alérgica sazonal e rinite alérgica perene, rinossinusite crônica, fibrose cística, doenças e transtornos eosinofílicos (incluindo gastroenterite eosinofílica, esofagite eosinofílica, pneumonia eosinofílica aguda, pneumonia eosinofílica crônica, eosinofilia pulmonar (Doença de Loefler), síndrome de eosinofilia-mialgia, síndrome de Churg-Strauss, fascite eosinofílica, celulite eosinofílica familiar, eosinofilia cutânea, rinite não alérgica com síndrome de eosinofilia, eosinofilia familiar e reação a medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos), síndrome de hiper IgE, doenças alérgicas do trato gastrointestinal, doença celíaca, enteropatia por glúten, intolerância ao glúten, reação de hipersensibilidade aguda e reação de hipersensibilidade tardia.

Outros exemplos de doenças alérgicas inflamatórias incluem alergia grave/anafilaxia, gastroenterite eosinofílica, esofagite eosinofílica, asma grave, asma refratária, asma resistente a esteroides, doenças alérgicas do trato gastrointestinal, doença celíaca, enteropatia por glúten, intolerância ao glúten, reação de hipersensibilidade aguda e reação de hipersensibilidade tardia.

Doenças ou transtornos adicionais que podem ser tratados com os compostos desta invenção incluem doenças intestinais inflamatórias, tais como doença de Crohn, colite ulcerativa, ileíte e enterite, vasculite, síndrome de Behcet, psoríase, e dermatoses inflamatórias, tais como dermatite, eczema, urticária, patologias cutâneas virais tais como aquelas derivadas de infecção por papilomavírus humano, HIV ou RLV, outras patologias cutâneas bacterianas, fúngicas e parasitárias, e lúpus eritematoso cutâneo, doenças respiratórias alérgicas tais como doenças pulmonares de hipersensibilidade, doença pulmonar obstrutiva crônica e similares, doenças autoimunes, tais como artrite (incluindo reumatoide e psoriática), lúpus eritematoso sistêmico, diabetes tipo I, miastenia grave, esclerose múltipla, doença de Grave, glomerulonefrite e similares, rejeição de enxerto (incluindo rejeição de aloenxerto e doença do enxerto contra hospedeiro), por exemplo, rejeição de enxerto cutâneo, rejeição de órgão sólido transplantado, rejeição de transplante de medula óssea, febre, transtornos cardiovasculares tais como insuficiência

cardíaca aguda, hipotensão, hipertensão, angina pectoris, infarto do miocárdio, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose, doença da artéria coronária, reestenose, trombose e estenose vascular, transtornos vasculares cerebrais tais como lesão cerebral traumática, acidente vascular cerebral, lesão e aneurisma de isquemia/reperfusão, câncer da mama, pele, 5 próstata, cérvix, útero, ovário, testículo, bexiga, pulmão, fígado, laringe, cavidade oral e do trato gastrointestinal (por exemplo, esôfago, estômago, pâncreas), cérebro, tireoide, sistema sanguíneo e linfático, fibrose, doença do tecido conjuntivo e sarcoidose, condições no aparelho reprodutor e genital, tais como disfunção erétil, transtornos gastrointestinais tais como gastrite, úlceras, náusea, pancreatite e vômito; transtornos neurológicos tais como 10 doença de Alzheimer, transtornos do sono tais como insônia, narcolepsia, síndrome da apneia do sono, e síndrome de Pickwick, dor, transtornos renais, transtornos oculares tais como glaucoma, doenças infecciosas, infecções virais tais como por HIV, e infecções bacterianas tais como sepse, inflamação, rubor, congestão nasal e otite média.

Doenças ou transtornos adicionais que podem ser tratados com os compostos desta invenção incluem doenças inflamatórias intestinais tais como deficiência de IgA, dermatoses inflamatórias tais como urticária crônica, urticária aguda, urticária, dermatite seborreica, dermatite de contato, pê- 20 nfigo e dermatite esfoliativa (eritrodermia), dermatite herpetiforme, triquinose, larva migrans visceral, tricuriase, ascaridíase, estrogiloidíase, infecção por ancilóstomo, clonorchíase, pragonimíase, fasciolíase, cisticercose, equinococose, filariose, esquistossomose, brucelose, febre da arranhadura do gato, linfocitose infecciosa, coccidiomicose aguda, mononucleose infecciosa, do- 25 ença micobacteriana, escarlatina, tuberculose e lúpus eritematoso cutâneo, doenças respiratórias alérgicas tais como doenças pulmonares de hipersensibilidade, aspergilose broncopulmonar alérgica, eosinofilia pulmonar tropical e similares, doenças autoimunes tais como mastocitose, vasculite leucocito- 30 clástica, vasculite urticariforme, leucocitose basofílica, hipofunção adrenal e similares, transtornos cardiovasculares tais como anemias hemolíticas com Coombs positivo, tireoidite de Hashimoto, síndrome de Goodpasture, doença

do soro, poliarterite nodosa, síndrome de Dressler, síndrome de Wiskott-Aldrich, esclerodermia, cirrose e sarcoidose, e transtornos oculares tais como ceratoconjuntivite vernal, ceratoconjuntivite atópica, conjuntivite papilar gigante.

5                   Assim sendo, outro aspecto desta invenção provê um método de tratar doenças ou condições médicas em um mamífero, mediadas por PGD2, compreendendo administrar para o referido mamífero um ou mais compostos da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco do mesmo em quantidade eficaz para tratar ou prevenir o referido  
10                   transtorno.

                  Outro aspecto desta invenção provê um método de tratar doenças ou condições médicas em um mamífero, mediadas pelo receptor DP2, receptor compreendendo administrar para o referido mamífero um ou mais compostos da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco do mesmo em quantidade eficaz para tratar ou prevenir o referido  
15                   transtorno.

                  Outro aspecto desta invenção provê um método de tratar doenças ou condições médicas em um mamífero, envolvendo a produção de IL-4, IL-5 e/ou IL-13 via células T Th2, compreendendo administrar para o referido  
20                   mamífero um ou mais compostos da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco do mesmo em quantidade eficaz para tratar ou prevenir o referido transtorno.

                  Outro aspecto desta invenção provê um método de tratar doenças ou condições médicas em um mamífero, envolvendo a ativação e trânsito de granulócitos (mastócito, eosinófilo, neutrófilo, basófilo, etc.), compreendendo administrar para o referido mamífero um ou mais compostos da  
25                   Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco do mesmo em quantidade eficaz para tratar ou prevenir o referido transtorno.

                  A expressão "quantidade eficaz" significa uma quantidade de  
30                   composto que, quando administrada a um mamífero em necessidade deste tratamento, é suficiente para (i) tratar ou prevenir uma doença, condição ou transtorno em particular, mediado por PGD2, (ii) atenuar, melhorar ou elimi-

nar um ou mais sintomas da doença, condição ou transtorno em particular ou (iii) prevenir ou retardar o aparecimento de um ou mais sintomas da doença, condição ou transtorno em particular descrito neste relatório.

5 A quantidade de um composto da Fórmula I que corresponderá a esta quantidade variará dependendo de fatores tais como o composto em particular, a condição de doença e sua gravidade, a identidade (por exemplo, peso) do mamífero em necessidade de tratamento, porém, podendo não obstante ser determinada de rotina por aquele versado na técnica.

10 Neste relatório descritivo, o termo "mamífero" refere-se a um animal de sangue quente que esteve ou está em risco de desenvolver uma doença aqui descrita, e inclui, entre outros, cobaias, cachorros, gatos, ratos, camundongos, hamsters e primatas, incluindo, humanos.

Esta invenção provê também compostos da Fórmula I para uso no tratamento de condições mediadas por PGD2.

15 Um aspecto adicional da invenção é o uso de um composto da Fórmula I na preparação de um medicamento para terapia, tal como para o tratamento ou a prevenção de condições mediadas por PGD2. Ademais, compostos que são antagonistas de DP2 são úteis no tratamento de doenças e transtornos mediados por metabólitos de PGD2 e por outras prostaglandinas (e seus metabólitos correspondentes) que podem atuar por inter-  
20 médio do receptor DP2.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação com um ou mais fármacos adicionais que operem pelo mesmo ou por mecanismo diferente de ação. Exemplos incluem compostos anti-  
25 inflamatórios, esteroides (por exemplo, dexametasona, cortisona e fluticasona), NSAIDs (por exemplo, ibuprofeno, indometacina e cetoprofeno), anti-histamínicos e antileucotrienos (por exemplo, Singulair®).

Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer via conveniente, por exemplo, por aplicação dérmica (ou seja, aplicação  
30 tópica à pele), transdérmica ou de introdução no trato gastrointestinal (por exemplo, via retal ou oral), nariz, pulmões, musculatura ou vasculatura.

Os compostos podem ser administrados em qualquer forma de

administração conveniente, por exemplo, cremes, comprimidos, pós, cápsulas, soluções, dispersões, suspensões, xaropes, sprays, supositórios, géis, emulsões e dispositivos para liberação de fármacos, tais como adesivos, etc. Essas composições podem conter componentes convencionais em preparados farmacêuticos, por exemplo, diluentes, veículos, modificadores de pH, adoçantes, agentes de corpo (*bulking*) e outros agentes ativos. Se administração parenteral for desejada, as composições serão estéreis e em forma de solução ou suspensão adequada para injeção ou infusão. Estas composições formam uma modalidade adicional da invenção.

10 De acordo com outro aspecto, a presente invenção provê uma composição farmacêutica, a qual compreende um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido acima. Em uma modalidade, a composição farmacêutica inclui o composto da Fórmula I junto com diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

15 De acordo com outro aspecto, a presente invenção provê um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de um transtorno imunológico.

De acordo com ainda outro aspecto, a presente invenção provê o uso de um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para tratar um transtorno imunológico, como definido acima.

Os exemplos a seguir ilustram a invenção. Nos exemplos descritos abaixo, a não ser se indicado de outra forma, todas as temperaturas estão apresentadas em graus Celsius. Os reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI ou Maybridge, e foram usados sem purificação adicional, a não ser se indicado de outra forma. Tetra-hidrofurano (THF), diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , cloreto de metileno), tolueno e dioxano foram adquiridos da Aldrich em frascos com lacre Seguro e utilizados como recebidos.

30 As reações apresentadas abaixo foram efetuadas geralmente sob pressão positivo de nitrogênio ou argônio, ou com tubo de secagem (a não ser se declarado de outra forma) em solvente anidro, e os frascos de

reação eram tipicamente equipados com septo de borracha para a introdução de substratos e reagentes por intermédio de seringa. Os acessórios de vidro foram secos em estufa e/ou por calor.

Os espectros de  $^1\text{H}$ RMN foram obtidos em soluções de  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{CD}_3\text{OD}$  (relatados em ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) ou solvente residual ( $\text{CDCl}_3$ : 7,25 ppm;  $\text{CD}_3\text{OD}$ : 3,31 ppm) como o padrão de referência. Quando multiplicidades de picos são relatadas, as seguintes abreviações são utilizadas: s (singleto), d (duplete), t (tripleto), m (multiplete), br (ampliado), dd (duplete de dupletos), dt (duplete de tripletos). Constantes de acoplamento, quando fornecidas, são relatadas em Hertz (Hz).

A separação de misturas racêmicas para isolar enantiômeros foi realizada como descrito abaixo em coluna CHIRALCEL® OJ-H (Chiral Technologies, West Chester, PA), na qual a composição empacotada é celulose tris(4-metilbenzoato) revestida sobre 5  $\mu\text{M}$  de sílica-gel. A pureza enantiomérica foi determinada utilizando uma coluna CHIRALPAK® QD-AX ((Chiral Technologies, West Chester, PA), a qual é uma coluna à base de quinidina (QD).

Os compostos especiais da invenção incluem:

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)-6-ciano-4-metilcromano-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)-6-ciano-2,2-dimetilcromano-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2,3-di-hidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorobenziloxicarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;

- Ácido 6-ciano-7-(4-(3,4-diclorofenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 5 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 10 Ácido 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilbutilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 15 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 20 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;
- 25 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;

- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropiletilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 5 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 10 Ácido 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',3-diclorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 15 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',5-diclorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 20 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;
- 25 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 8-bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6,8-diciclopropilcromano-4-carboxílico;

- Ácido 6,8-diciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-ciclopropilcromano-4-carboxílico;
- 5 Ácido 6-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico
- 10 Ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 15 Ácido 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-((3-metoxifenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-((4-fluorfenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico;
- 20 Ácido 7-(4-((4-(trifluormetil)fenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico;
- 25 Ácido 7-(4-(cromano-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico
- Ácido 6-ciano-7-(4-(6-metóxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;

- Ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- 5 Ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(2-bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;
- 10 Ácido 6-cloro-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 15 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(trifluormetóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 20 Ácido 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- 25 Ácido 7-(4-(4'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;

- Ácido 7-(4-(5-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- 5 Ácido 6-ciano-7-(4-(4-(trifluormetil)fenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 10 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 15 Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-difluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 20 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-hidroxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-hidroxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 25 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;

- Ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(5-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;
- 5 Ácido 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;
- 10 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 15 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 20 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 25 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 6-cloro-7-(4-(5-cloro-2-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;

- Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Enantiômero 2 do ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 5 Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 10 Ácido 6-ciano-7-(4-(3'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;
- 15 Ácido 6-cloro-7-(4-((2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(p-toliltio)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 20 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenóxi)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 25 Ácido 7-(4-(2-terc-butoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;

- Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluormetil)fenil)azetidin-3-ilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;
- 5 Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluormetil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluormetil)fenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;
- 10 Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-((S)-1-(3-clorofenil)piperidin-3-ilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;
- 15 Ácido 7-(4-(4-terc-butilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- 20 Ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-ciano-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(1-(4-clorofenil)propan-2-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- 25 Ácido 7-(4-(4-cloro-3-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 6-ciano-7-(4-(3-isopropoxifenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-

- carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 5 carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 10 Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 15 carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 20 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluormetiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 25 carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-

- (trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 5 Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluormetil)fenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido *cis*-6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido *trans*-6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 10 Ácido 7-(4-(4-*terc*-butilciclohexilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 15 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metilfenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 20 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 25 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-*p*-tolilciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-

- clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 5 metilfenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metilfenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-(trifluormetil)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 10 fluorfenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3,4-diclorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 15 metoxifenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 20 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropan-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 25 Ácido 6-cloro-7-(4-(3,3-dimetilbutilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclo-hexiletilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-

- metilfenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenóxi)  
 cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenóxi)  
 5 cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopentiletilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-  
 carboxílico;  
 Ácido 7-(4-(1-oxaspiro[4.4]nonan-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-  
 clorocromano-4-carboxílico;  
 10 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenóxi)  
 cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-  
 fluoretilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-dimetoxifen-  
 15 etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-cloro-2-metoxifen-  
 etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluor-metil)fenetil-  
 carbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;  
 20 Ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-  
 clorocromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(1-(4-(trifluormetil)fenil)-1H-pirrol-2-  
 il)etilcarba-moil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoretilcarbamoil)fenóxi)  
 25 cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-  
 carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-  
 hidroxietilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;  
 30 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-  
 etoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(ciclopropil-metóxi)fenetilcarbamoil)

- fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-metoxietóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(4,5-dicloro-2-etoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 5 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-isopropóxi-fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluormetóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;  
 10 Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-((1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenóxi) fenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 15 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fenoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(4-clorofenóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;  
 20 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorofenóxi) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenóxi) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-clorofenóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;  
 25 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3,4-diclorofenóxi)-5-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenóxi)-5-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;  
 30 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-fluoretóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-

- fluorpropóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico;  
 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 5 Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 5-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico;
- 10 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 7-(4-(2,4-bis(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4,6-trimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 15 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(difluormetóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dicloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 20 Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dietoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-etóxi-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 25 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etóxi-4-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- 30 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;
- Ácido 6-cloro-7-(4-((5-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-

il)metilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico;

5 Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;

Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico;

Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico;

10 Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico;

Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico;

15 Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico;

Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico;

Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico;

20 e sais dos mesmos. Menção particular é feita ao sal de sódio dos compostos supramencionados.

#### Exemplo A

#### Ensaio de inibição da ligação ao DP-2

25 A sequência codificadora de DP2 humano foi introduzida na linhagem K562 de células leucêmicas humanas por eletroporação, e clones estáveis expressando DP2 foram obtidos por diluição limitante, seguida por coloração da superfície celular com anticorpo monoclonal de rato específico para DP2 humano. Membranas foram preparadas a partir de um destes clones expressando DP2 e utilizadas para determinar a capacidade de compostos da presente invenção de inibirem a ligação de prostaglandina D2 (PGD2) a seu receptor DP2 na presença de um ou mais das seguintes concentrações de proteínas séricas, BSA 0,1%, HSA 1% ou HSA 4%, pelo seguinte

30

procedimento. As membranas (1,25 µg/cavidade para BSA 0,1% e 6 µg/cavidade para HSA 1% ou 4%) foram misturadas com PGD2 <sup>3</sup>H-marcada e várias concentrações de compostos em teste em 150 µL de tampão de ligação (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 40 mM, albumina sérica bovina 0,1%, NaN<sub>3</sub> 0,1%) em placas de polipropileno de fundo em U de 96 poços. Após incubação por 60 minutos em temperatura ambiente, o ensaio foi transferido para uma placa de filtração (#MAFB; Millipore Corporation, Bedford, MA), e lavadas três vezes com tampão de ligação. A radioatividade foi medida por contador de cintilação (TopCount; PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA).

Ligação não específica foi determinada por incubações na presença de PGD2 não marcada 1 µM ou 5 µM de um antagonista conhecido de DP2. Valores de EC<sub>50</sub> para inibição de ligação foram determinados para cada composto testado a partir do ponto de inflexão de uma curva logística padrão de 4 parâmetros, ajustada para os valores obtidos. Os compostos da invenção apresentaram valores de EC<sub>50</sub> inferiores a 5 micromolares em um ou mais dos ensaios de ligação. Certos compostos da invenção apresentaram valores de EC<sub>50</sub> inferiores a 1 micromolar em um ou mais dos ensaios de ligação. Certos compostos da invenção apresentaram valores de EC<sub>50</sub> inferiores a 0,5 micromolar em um ou mais dos ensaios de ligação. Certos compostos da invenção apresentaram valores de EC<sub>50</sub> inferiores a 0,25 micromolar em um ou mais dos ensaios de ligação.

Quando certos compostos da invenção, preparados em misturas racêmicas, foram separados para isolar cada enantiômero, foi constatado que um enantiômero era mais potente do que o outro enantiômero quando testados em ensaio de inibição da ligação de DP2 como descrito acima.

Os valores de EC<sub>50</sub> para compostos da invenção quando testados em ensaio de inibição da ligação de DP2, como descrito acima, são fornecidos na Tabela A.

Tabela A

| Nº do experimento   | EC <sub>50</sub> (nM)<br>HSA 4% | EC <sub>50</sub> (Nm)<br>HSA 1% | EC <sub>50</sub> (nM)<br>BSA 0,1% |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1                   | 400,1                           | 16,6                            |                                   |
| 2                   |                                 | 70                              |                                   |
| 3                   | 5000                            | 129,4                           |                                   |
| 4                   |                                 | 10,7                            |                                   |
| 5                   |                                 | 37,4                            |                                   |
| 6                   |                                 | 77,3                            |                                   |
| 7                   |                                 | 19                              |                                   |
| 8                   |                                 | 16                              |                                   |
| 9                   |                                 | 203                             |                                   |
| 10                  | 225                             | 13,9                            |                                   |
| 11<br>Enantiômero 2 | 110,6                           | 9,3                             |                                   |
| 12                  | 794,3                           |                                 |                                   |
| 13                  | 404,6                           |                                 |                                   |
| 14                  | 824,1                           |                                 |                                   |
| 15                  | 746,4                           |                                 |                                   |
| 16                  | 318                             |                                 |                                   |
| 17                  | 395                             |                                 |                                   |
| 18                  | 502                             |                                 |                                   |
| 19                  | 638,3                           |                                 |                                   |
| 20                  | 758,6                           |                                 |                                   |
| 21                  | 169                             |                                 |                                   |
| 22                  | 438,5                           |                                 |                                   |
| 23                  | 326,6                           |                                 |                                   |
| 24                  | 481,9                           |                                 |                                   |
| 25                  | 3334                            |                                 |                                   |
| 26                  | 160,3                           |                                 |                                   |
| 27                  | 215,8                           |                                 |                                   |
| 28                  | 122,7                           |                                 |                                   |
| 29                  | 136,8                           |                                 |                                   |
| 30                  | 300,6                           |                                 |                                   |
| 31                  | 91,4                            |                                 |                                   |

| Nº do experimento | EC <sub>50</sub> (nM)<br>HSA 4% | EC <sub>50</sub> (Nm)<br>HSA 1% | EC <sub>50</sub> (nM)<br>BSA 0,1% |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 32                | 88                              |                                 |                                   |
| 33                | 126                             |                                 |                                   |
| 34                | 73,1                            | 10,5                            |                                   |
| 35                | 64,3                            |                                 |                                   |
| 36                | 93,05                           | 17,3                            |                                   |
| 37                | 55                              | 12                              |                                   |
| 38                | 365,6                           |                                 |                                   |
| 39                | 68,2                            |                                 |                                   |
| 40                | 42,2                            |                                 |                                   |
| 41                | 150,3                           |                                 |                                   |
| 42                | 73,8                            |                                 |                                   |
| 43                | 51,5                            |                                 |                                   |
| 44                | 3475,4                          |                                 |                                   |
| 45                |                                 | 1374                            |                                   |
| 46                | 176,2                           | 15,8                            |                                   |
| 47                |                                 | 12,1                            |                                   |
| 48                |                                 | 30,7                            |                                   |
| 49                |                                 | 22,5                            |                                   |
| 50                |                                 | 11                              |                                   |
| 51                | 14,8                            | 12,1                            |                                   |
| 52                |                                 | 90,8                            |                                   |
| 53                |                                 | 60,5                            |                                   |
| 54                |                                 | 109,1                           |                                   |
| 55                |                                 | 12,1                            |                                   |
| 56                |                                 | 14,2                            |                                   |
| 57                |                                 | 18,9                            |                                   |
| 58                | 434,5                           |                                 |                                   |
| 59                | 157,8                           |                                 |                                   |
| 60                | 131,2                           |                                 |                                   |
| 61                | 920,4                           |                                 |                                   |
| 62                | 88,5                            |                                 |                                   |
| 63                | 304,8                           |                                 |                                   |
| 64                | 153,1                           |                                 |                                   |
| 65                | 80,4                            |                                 |                                   |

| Nº do experimento | EC <sub>50</sub> (nM)<br>HSA 4% | EC <sub>50</sub> (Nm)<br>HSA 1% | EC <sub>50</sub> (nM)<br>BSA 0,1% |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 66                | 68,2                            |                                 |                                   |
| 67                | 172,6                           |                                 |                                   |
| 68                | 206,1                           |                                 |                                   |
| 69                | 239,9                           |                                 |                                   |
| 70                | 995,4                           |                                 |                                   |
| 71                | 119,1                           |                                 |                                   |
| 72                |                                 | 36,4                            |                                   |
| 73                |                                 | 42,4                            |                                   |
| 74                |                                 | 23,3                            |                                   |
| 75                |                                 | 11,9                            |                                   |
| 76                |                                 | 6,7                             |                                   |
| 77                | 356,5                           |                                 |                                   |
| 78                | 680,8                           |                                 |                                   |
| 79                | 98,9                            |                                 |                                   |
| 80                | 165,2                           |                                 |                                   |
| 81                | 191,4                           |                                 |                                   |
| 82                | 473,2                           |                                 |                                   |
| 83                | 568,9                           |                                 |                                   |
| 84                | 1380,4                          |                                 |                                   |
| 85                | 344,3                           |                                 |                                   |
| 86                | 126,5                           |                                 |                                   |
| 87                | 233,9                           |                                 |                                   |
| 88                | 202,8                           |                                 |                                   |
| 89                | 145,5                           |                                 |                                   |
| 90                | 152,8                           |                                 |                                   |
| 91                | 192,3                           |                                 |                                   |
| 92                | 111,2                           |                                 |                                   |
| 93                | 106,7                           |                                 |                                   |
| 94                | 287,1                           |                                 |                                   |
| 95                | 91,8                            |                                 |                                   |
| 96                | 40,2                            |                                 |                                   |
| 97                | 190,1                           |                                 |                                   |
| 98                | 193,2                           |                                 |                                   |
| 99                | 50,7                            | 5,1                             |                                   |

| Nº do experimento    | EC <sub>50</sub> (nM)<br>HSA 4% | EC <sub>50</sub> (Nm)<br>HSA 1% | EC <sub>50</sub> (nM)<br>BSA 0,1% |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 100                  | 619,4                           |                                 |                                   |
| 101                  | 292,4                           |                                 |                                   |
| 102                  | 48,9                            | 7,7                             |                                   |
| 103                  | 391,7                           |                                 |                                   |
| 104                  | 955                             |                                 |                                   |
| 105                  | 107,4                           |                                 |                                   |
| 106<br>Enantiômero 2 | 62,7                            | 2,65                            |                                   |
| 106<br>Enantiômero 1 | >5000                           |                                 |                                   |
| 107                  | 115,3                           |                                 |                                   |
| 108                  | 69,3                            |                                 |                                   |
| 109                  | 103,8                           |                                 |                                   |
| 110                  | 606,7                           |                                 |                                   |
| 111                  | 173,8                           |                                 |                                   |
| 112                  | 4187,9                          |                                 |                                   |
| 113                  | 2382,3                          |                                 |                                   |
| 114                  | 91                              |                                 |                                   |
| 115                  | 2437,8                          |                                 |                                   |
| 116                  | 304,1                           |                                 |                                   |
| 117                  | 246                             |                                 |                                   |
| 118                  | 425,6                           |                                 |                                   |
| 119                  | 206                             |                                 |                                   |
| 120                  | 371                             |                                 |                                   |
| 121                  | 4315                            |                                 |                                   |
| 122                  | 242                             |                                 |                                   |
| 123                  | 259                             |                                 |                                   |
| 124                  | 841                             |                                 |                                   |
| 125                  | 420,7                           |                                 |                                   |
| 126                  | 179,1                           |                                 |                                   |
| 127                  | 270,4                           |                                 |                                   |
| 128                  | 979,5                           | 107,6                           |                                   |
| 129                  |                                 | 21,9                            |                                   |
| 130                  |                                 | 25,7                            |                                   |

| Nº do experimento | EC <sub>50</sub> (nM)<br>HSA 4% | EC <sub>50</sub> (Nm)<br>HSA 1% | EC <sub>50</sub> (nM)<br>BSA 0,1% |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 131               |                                 | 59,3                            |                                   |
| 132               |                                 | 37,4                            |                                   |
| 133               | 625,2                           |                                 |                                   |
| 134               | 112,5                           |                                 |                                   |
| 135               | 204,6                           |                                 |                                   |
| 136               | 4217                            |                                 |                                   |
| 137               | 120,5                           |                                 |                                   |
| 138               | 239,3                           |                                 |                                   |
| 139               | 226,5                           |                                 |                                   |
| 140               | 497,7                           |                                 |                                   |
| 141               | 1000                            |                                 |                                   |
| 142               | 139,6                           |                                 |                                   |
| 143               | 1009,3                          |                                 |                                   |
| 144               | 87,9                            | 16,4                            |                                   |
| 145               | 654,6                           |                                 |                                   |
| 146               | 608,1                           |                                 |                                   |
| 147               | 239,9                           |                                 |                                   |
| 148               | 196,3                           |                                 |                                   |
| 149               | 280,5                           |                                 |                                   |
| 150               | 341,2                           |                                 |                                   |
| 151               | 342,8                           |                                 |                                   |
| 152               | 159,6                           |                                 |                                   |
| 153               | 521,2                           |                                 |                                   |
| 154               | 485,3                           |                                 |                                   |
| 155<br>Pico 1     | 399                             |                                 |                                   |
| 155<br>Pico 2     | 1671,1                          |                                 |                                   |
| 156               | 509,3                           |                                 |                                   |
| 157               | 1584,9                          |                                 |                                   |
| 158               | 1648,2                          |                                 |                                   |
| 159               | 663,7                           |                                 |                                   |
| 160               | 349,9                           |                                 |                                   |
| 161               | 1116,9                          |                                 |                                   |

| Nº do experimento | EC <sub>50</sub> (nM)<br>HSA 4% | EC <sub>50</sub> (Nm)<br>HSA 1% | EC <sub>50</sub> (nM)<br>BSA 0,1% |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 162               | 429,5                           |                                 |                                   |
| 163               | 509,3                           |                                 |                                   |
| 164               | 183,2                           |                                 |                                   |
| 165               | 400,9                           |                                 |                                   |
| 166               | 272,3                           |                                 |                                   |
| 167               | 179,1                           |                                 |                                   |
| 168               | 302                             |                                 |                                   |
| 169               | 204,2                           |                                 |                                   |
| 170               | 297,9                           |                                 |                                   |
| 171               | 332,7                           |                                 |                                   |
| 172               | 281,8                           |                                 |                                   |
| 173               | 327,3                           |                                 |                                   |
| 174               | 722,8                           |                                 |                                   |
| 175               | 571,5                           |                                 |                                   |
| 176               | 338,8                           |                                 |                                   |
| 177               | 163,3                           |                                 |                                   |
| 178               | 1733,8                          |                                 |                                   |
| 179               | 1112                            |                                 |                                   |
| 180               | 407                             |                                 |                                   |
| 181               | 331,1                           |                                 |                                   |
| 182               | 151,4                           |                                 |                                   |
| 183               | 968,3                           |                                 |                                   |
| 184               | 824,1                           |                                 |                                   |
| 185               | 857                             |                                 |                                   |
| 186               | 538                             |                                 |                                   |
| 187               | 649                             |                                 |                                   |
| 188               | 758,6                           |                                 |                                   |
| 189               | 196,8                           |                                 |                                   |
| 190               | 922,6                           |                                 |                                   |
| 191               | 164,1                           |                                 |                                   |
| 192               | 191                             |                                 |                                   |
| 193               | 639,7                           |                                 |                                   |
| 194               | 3006                            |                                 |                                   |
| 195               | 1145,5                          |                                 |                                   |

| Nº do experimento | EC <sub>50</sub> (nM)<br>HSA 4% | EC <sub>50</sub> (Nm)<br>HSA 1% | EC <sub>50</sub> (nM)<br>BSA 0,1% |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 196               | 269,2                           |                                 |                                   |
| 197               | 688,7                           |                                 |                                   |
| 198               | 68,1                            |                                 |                                   |
| 199               | 110,7                           |                                 |                                   |
| 200               | 331,1                           |                                 |                                   |
| 201               | 137,7                           |                                 |                                   |
| 202               | 71,6                            |                                 |                                   |
| 203               | 103                             |                                 |                                   |
| 204               | 196,3                           |                                 |                                   |
| 205               | 94                              |                                 |                                   |
| 206               | 64                              |                                 |                                   |
| 207               | 26,4                            |                                 |                                   |
| 208               | 41,4                            |                                 |                                   |
| 209               | 57,7                            |                                 |                                   |
| 210               | 54,1                            |                                 |                                   |
| 211               | 37,2                            |                                 |                                   |
| 212               | 81,5                            |                                 |                                   |
| 213               | 45,1                            |                                 |                                   |
| 214               | 94,2                            |                                 |                                   |
| 215               | 58,2                            |                                 |                                   |
| 216               | 493,2                           |                                 |                                   |
| 217               | 180,3                           |                                 |                                   |
| 218               |                                 | 143,9                           |                                   |
| 219               |                                 | 1039                            |                                   |
| 220               | >2000                           |                                 |                                   |
| 221               | 45                              |                                 |                                   |
| 222               | 118                             |                                 |                                   |
| 223               | 209                             |                                 |                                   |
| 224               | 373                             |                                 |                                   |
| 225               | 56                              |                                 |                                   |
| 226               | 88,5                            |                                 |                                   |
| 227               | 74,5                            |                                 |                                   |
| 228               | 88,9                            |                                 |                                   |
| 229               | 67,5                            |                                 |                                   |

| Nº do experimento    | EC <sub>50</sub> (nM)<br>HSA 4% | EC <sub>50</sub> (Nm)<br>HSA 1% | EC <sub>50</sub> (nM)<br>BSA 0,1% |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 230                  | 243                             |                                 |                                   |
| 231                  | 225,4                           |                                 |                                   |
| 232                  | 46,5                            |                                 |                                   |
| 233                  |                                 |                                 | 11,1                              |
| 234<br>Enantiômero 2 | 21,7                            |                                 |                                   |
| 234<br>Enantiômero 1 | >5000                           |                                 |                                   |
| 235<br>Enantiômero 2 | 17                              |                                 |                                   |
| 235<br>Enantiômero 1 | >5000                           |                                 |                                   |
| 236<br>Enantiômero 2 | 34                              |                                 |                                   |
| 236<br>Enantiômero 1 |                                 |                                 | 1361                              |
| 237<br>Enantiômero 2 | 25,6                            |                                 |                                   |
| 237<br>Enantiômero 1 | >5000                           |                                 |                                   |
| 238<br>Enantiômero 2 | 16,2                            |                                 |                                   |
| 239<br>Enantiômero 2 | 48,1                            |                                 |                                   |
| 239<br>Enantiômero 1 |                                 |                                 | 367                               |

### Exemplo B

#### Modelo de rinite alérgica em camundongos

- Rinite alérgica (AR) é a forma mais comum de doença atópica com prevalência estimada variando de 5% a 22% (Naclerio, R.M., *N. Engl. J. Med.* 1991, 325:860-869), levando a enormes custos associados para o tratamento. Os sintomas típicos de AR em pacientes humanos são bem conhecidos, principalmente crises de espirros e obstrução nasal (Corrado O.J., *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987, 24:283-292; Mygind N and Anggard
- 5

A. *Clin. Rev. Allergy*, 1984, 2:173-188). Acredita-se que as 3 principais causas da obstrução nasal sejam dilatação de vasos de capacitância no septo nasal e conchas nasais, inchaço edematoso de membranas nasais e o resultado direto de secreções (Sherwood J.E., *et al. J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92:435-441; Juliusson S. and Bende M., *Clin Allergy* 1987, 17:301-305; Mygind N. *et al.*, *Eur J Respir Dis Suppl.* 1987, 153:26-33; Gawin A.Z., *et al.*, *J Appl Physiol.* 1991, 71:2460-2468).

A reatividade nasal em AR demonstrou ocorrer em 2 fases: respostas de fase inicial e de fase tardia. As respostas da fase inicial ocorrem dentro de minutos da exposição e tendem a produzir crises de espirros, coceira e rinorreia clara; a reação de resposta de fase tardia ocorre 6 a 24 horas após desafio local com alérgenos de pacientes com rinite atópico e é caracterizada por congestão, fadiga, mal-estar e irritabilidade (Naclerio, *supra*). Edema tecidual persistente e eosinófilos, mastócitos e linfócitos do tipo TH2 e macrófagos supostamente estão envolvidos (Naclerio, *supra*).

### Métodos

#### Sensibilização e desafio nasal com ovalbumina (OVA)

Camundongos Balb/c foram obtidos de Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME). Os animais foram abrigados sob condições convencionais e mantidos em dieta livre de OVA. Fêmeas de camundongo de 6 a 12 semanas de idade foram utilizadas em todos os estudos. Todos os animais experimentais utilizados nestes estudos estavam sob controle de um protocolo aprovado pelo Institutional Animal Care and Use committee. Os camundongos foram sensibilizados por injeção intraperitoneal de 20 µg de OVA (Grau V; Sigma Chemical, St Louis, Missouri), emulsionada em 2,25 mg de alumínio (AlumImject; Pierce, Rockford, Illinois) em volume total de 100 µL, nos Dias 0 e 14. Duas semanas após a sensibilização, os camundongos foram submetidos a desafios diários com OVA (10% em solução salina) por instilação na narina sem anestesia por 6 dias. Os animais foram administrados no Dia 4 ou em cada um dos Dias 1 a 6 com um composto da invenção em dose entre 0,1 - 10 mg/kg, uma hora antes do desafio nasal.

#### Medição de parâmetros respiratórios com pletismografia de corpo inteiro

Frequência respiratória (RF), tempo expiratório e tempo inspiratório foram mensurados em animais conscientes sem restrições, utilizando um sistema de pletismografia de corpo inteiro com uma única câmara (WBP; Buxco, Troy, NY). Antes da mensuração, os camundongos foram deixados nas câmaras por 20 minutos com fluxo de ar constante. Para mensurar parâmetros respiratórios durante a reação de fase inicial (4º desafio nasal), os camundongos receberam OVA (20 µL de 25 mg/mL) através da narina, depois que os valores basais foram mensurados, e foram colocados de volta na caixa. RF, tempo inspiratório e tempo expiratório foram mensurados.

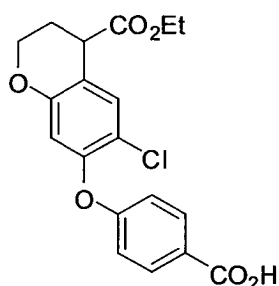
#### 10 Mensuração de resistência nasal

Para resistência, foram medidos o deslocamento de volume do pistão e a pressão no cilindro para calcular a impedância do sistema respiratório, como descrito por Pillow *et al.* (*J Appl Physiol.* 2001, 91:2730-2734). Resumidamente, cada camundongo foi anestesiado com pentobarbital sódico (50 mg/kg administrados por via intraperitoneal) e presos em posição supina. Camundongos traqueotomizados (cânula de calibre 18) foram ventilados mecanicamente (160 inspirações/minuto, volume corrente para 0,15 mL). A parede frontal e lateral direita da traqueia superior e a laringe foram retiradas. Após incisão da parede frontal da faringe, uma agulha com ponta rumba de calibre 19 foi cuidadosamente inserida na nasofaringe através da faringe. A agulha foi conectada a um tubo de polietileno (diâmetro externo, 0,165 cm) com projeção de 2 mm. A outra extremidade do tubo foi conectada a um ventilador ajustável. A cavidade nasal foi ventilada com 8 mL/kg em taxa de 150 inspirações/minuto. A resistência foi determinada medindo-se o deslocamento de volume do pistão e a pressão no cilindro. Para resposta de fase tardia (obstrução nasal persistente), a resistência foi medida 24 horas após o último desafio com OVA. Todos os dados foram analisados com o software FlexiVent (Scireq, Montreal, Quebec, Canadá).

Os compostos descritos neste relatório demonstraram ou demonstrarão ser eficazes neste modelo.

#### Preparo 1

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico



Etapa A: Preparo de 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-di-hidroxifenil)propan-1-ona:

Um frasco de fundo redondo com 4 gargalos de 2 litros foi carregado com ácido trifluormetanossulfônico (500 g, 3,33 mols), e seu conteúdo foi resfriado abaixo de 10 °C. 4-clororesorcinol (100 g, 0,69 mol) foi adicionado em alíquotas durante 20-30 minutos, mantendo a temperatura de 4 a 8 °C. A mistura da reação foi agitada a ou em menos de 10 °C até ser formada uma solução clara (40 minutos). Ácido 3-cloropropanoico (78,8 g, 0,73 mol) foi aquecido até que derretesse, sendo então adicionado ao frasco em gotas durante 45 minutos em forma líquida, mantendo a temperatura a ou em menos de 10 °C. A mistura da reação foi agitada por mais 10 minutos a ou em menos de 10 °C, sendo então lentamente aquecida até 50 – 55 °C e mantida nesta temperatura por 6 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e adicionada em gotas à água (1,1 L) contida em um frasco de fundo redondo com 4 gargalos de 3 litros. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (3 x 540 mL) e seco em secadora com ventoinha a 40 °C até que o teor de umidade caísse para menos de 0,5%, para fornecer 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-di-hidroxifenil)propan-1-ona em forma de sólido laranja (160 g, rendimento: 98,4%).

Etapa B: Preparo de 6-cloro-7-hidroxicromano-4-ona:

Um frasco de fundo redondo com 4 gargalos de 20 litros foi carregado com água (10 L) e 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-di-hidroxifenil)propan-1-ona (1,62 kg, 6,89 mols), e a mistura resultante foi agitada e resfriada até 10 °C. Uma solução de hidróxido de sódio (606,5 g, 15,16 mols) em água (2,96 L) foi adicionada em gotas durante 40-60 minutos, mantendo a temperatura a 10 - 15 °C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por mais 30 minutos, então resfriada a 5 °C. Ácido clorídrico concentrado (1,31

L, 15,98 mols) foi adicionado em gotas durante 30 minutos, mantendo a temperatura a ou em menos de 10 °C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por mais 30 minutos, e o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (3 x 5,5 L) e seco a 40 °C até que o teor de umidade caísse para menos de 1%. Este produto bruto (1,2 kg) foi transferido para um frasco de fundo redondo com 4 gargalos de 10 litros e agitado com acetonitrila (6,0 L) em temperatura ambiente por 2 horas, então resfriado a 0-5 °C e agitado por mais 2 horas. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água:acetonitrila a 4:1 (1,5 L) e água (1,2 L) e seco em secadora com ventoinha a 40 °C até que o teor de umidade caísse para menos de 0,5% para fornecer 6-cloro-7-hidroxicromano-4-ona em forma de sólido esbranquiçado (858 g, rendimento: 62,7%).

Etapas C: Preparo de 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililóxi)cromano-4-carbonitrila:

(CUIDADO: Gás de cianeto de hidrogênio é produzido nesta reação; adotar as precauções apropriadas). Um frasco de fundo redondo com 4 gargalos de 20 litros foi carregado com diclorometano (12,5 L), iodo (32 g, 0,13 mol) e 6-cloro-7-hidroxicromano-4-ona (1,25 kg, 6,30 mols). A mistura resultante foi agitada sob nitrogênio e resfriada a 10 °C. Cianeto de trimetilsilila (2,36 L, 18,88 mols) foi adicionado em gotas durante 30 minutos, mantendo a temperatura a ou em menos de 10 °C. A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente por 10-11 horas, então, resfriada para menos de 20 °C. Uma solução de tiosulfato de sódio (59,5 g, 0,38 mol) em água (500 mL) foi adicionada em gotas, mantendo a temperatura em menos de 20 °C, sendo a mistura resultante agitada por 20 minutos enquanto se mantendo a temperatura em menos de 20 °C. Sulfato de sódio anidro sólido (3,75 kg) foi adicionado, sendo a mistura resultante agitada por 30 minutos enquanto se mantendo a temperatura em menos de 20 °C. A mistura da reação foi filtrada através de um leito de HyFlo®, e o leito foi lavado com diclorometano. O filtrado lavado combinado foi concentrado sob pressão negativa em temperatura abaixo de 50 °C para fornecer 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililóxi)cromano-4-carbonitrila em forma de óleo marrom (2,2 kg, rendimento: 94,5%).

Etapa D: Preparo de ácido 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxílico:

Um frasco de fundo redondo com 4 gargalos de 20 litros foi carregado com ácido acético glacial (2,04 L), 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililóxi)cromano-4-carbonitrila (2,2 kg, 5,94 mols) e cloreto de estanho (II) di-hidratado (3,35 kg, 14,85 mols), sendo a mistura resultante agitada em temperatura ambiente. Ácido clorídrico concentrado (5,0 L, 60 mols) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada e aquecida até 80-85°C por 12 horas. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente e água (3,6 L) foi adicionada, e a agitação prosseguiu em temperatura ambiente por 15 minutos. Acetato de isopropila (11,5 L) e água (5,8 L) foram adicionados, e a agitação prosseguiu em temperatura ambiente por 15 minutos. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com acetato de isopropila (2 x 2 L). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (3 x 6 L), então secas com sulfato de sódio e concentradas sob pressão negativa em temperatura abaixo de 50 °C para fornecer ácido 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxílico bruto em forma de semissólido marrom (1,70 kg, rendimento: 125%).

Etapa E: Preparo de 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila:

Um frasco de fundo redondo com 4 gargalos de 20 litros foi carregado com etanol (8,6 L) e ácido 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxílico bruto (1,70 kg, 7,44 mols), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente. Ácido sulfúrico concentrado (397 mL) foi adicionado durante 10 minutos. A mistura resultante foi agitada e aquecida para refluxo por 16 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (9,0 mL). A mistura resultante foi lavada com salmoura (2 x 12 L). As lavagens com salmoura foram combinadas e extraídas com acetato de etila (4 L). A camada de acetato de etila foi lavada com salmoura (2 L). As camadas orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de sódio, então concentradas sob pressão negativa em temperatura abaixo de 50 °C. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (18 kg), eluindo com 85:15 hexanos:acetato de etila (235 L), para fornecer 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila em forma de pó branco (822 g, rendi-

mento: 43%). MS (apci)  $m/z = 255,1$  (M-H).

Etapa F: Preparo de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

4-bromobenzoato de terc-butila (210,4 g, 818,2 mmols) foi dissolvido em 1 L de dioxano, o qual foi previamente desgaseificado com argônio em um frasco de fundo redondo com 4 gargalos de 5 litros, equipado com agitador mecânico e condensador de refluxo. Sob fluxo de argônio e com agitação, 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila (176,4 g, 687,2 mmols), cloridrato de N,N-dimetil glicina (35,7 g, 346,2 mmols) e cloreto de cobre (34,0 g, 342,9 mmols) foram adicionados através de um funil. Carbonato de cézio foi então adicionado, além de mais 0,5 L de dioxano, à mistura da reação. A mistura foi aquecida em seguida a 95 - 97 °C por 20 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente, a mistura da reação foi despejada em 3 L de uma mistura 3:1 de hexanos:acetato de etila e carvão ativado (300 g) foi adicionado. Após agitação periodicamente por 1 hora, a mistura foi filtrada através de papel GF/F, a torta filtrada sendo lavada com 2 L de uma mistura 3:1 de hexanos:acetato de etila. A solução marrom dourada resultante foi concentrada para fornecer 304 g de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila bruto. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano, concentrado sobre sílica-gel e purificado por cromatografia em coluna rápida, eluindo com gradiente de 10 até 25% de acetato de etila em hexanos para fornecer 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila em forma de óleo viscoso incolor (221 g, rendimento: 74,3%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,21 - 4,29 (m, 4H), 3,74 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 2,30 - 2,36 (m, 1H), 2,05 - 2,14 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,31 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

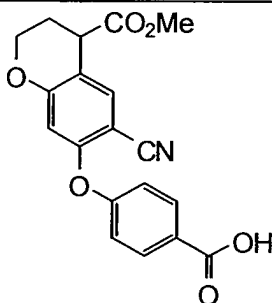
Etapa G: Preparo de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico:

7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (221 g, 0,511 mol) foi dissolvido em cloreto de hidrogênio em acetato de etila (2,4 N, 1,6 L, 3,84 mols) e a solução resultante foi agitada em tempera-

tura ambiente por 16 horas. A solução foi concentrada para fornecer 198 g de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)-benzoico bruto. O produto bruto foi recristalizado dissolvendo em acetato de isopropila quente (0,5 L) e diluindo com hexanos (1,1 L). Depois de 48 horas, os cristais foram coletados e lavados com hexanos. Os sólidos brancos resultantes foram secos sob alto vácuo para fornecer ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (169 g, rendimento: 88%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,21 - 4,31 (m, 4H), 3,75 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 2,31 - 2,37 (m, 1H), 2,08 - 2,15 (m, 1H), 1,32 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

## Preparo 2

### Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico



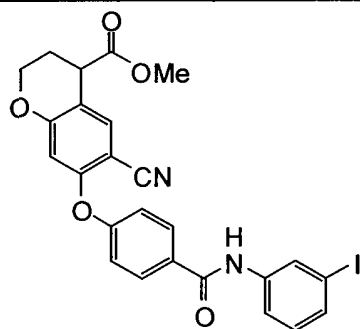
### Etapa A: Preparo de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato de metila:

Um frasco de 500 ml equipado com adaptador de Claisen e condensador foi carregado com MS 4A em pó seco em estufa (14,5g), 6-ciano-7-fluorocromano-4-carboxilato de metila (14,11 g, 60,00 mmols), 4-hidroxibenzoato de terc-butila (14,57 g, 75,00 mmols),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20,73 g, 150,0 mmols) e 1-metil-2-pirrolidinona (120 mL). A mistura foi desgaseificada com argônio por 1 hora, em seguida, aquecida até 115 °C por 18 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de camada de CELITE e enxaguada com EtOAc. Os filtrados combinados foram lavados com água. A camada de EtOAc foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada através de papel GF e concentrada para um óleo bruto. O óleo bruto foi purificado em sílica-gel (gradiente de EtOAc em hexanos) para fornecer 18,5 g do composto desejado em forma de semissólido.

### Etapa B: Preparo de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)cromano-7-

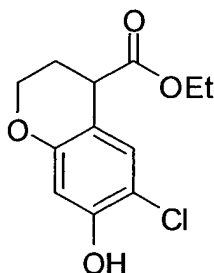
ilóxi)benzoico:

7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato de metila (18,5 g, 45,185 mmols) foi dissolvido em diclorometano (200 mL). Ácido trifluoracético (50 mL) foi adicionado, sendo a mistura agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora e, então, concentrada sob pressão negativa para fornecer um sólido bruto. O sólido foi dissolvido em EtOAc (200 ml), e hexanos (600 ml) foram adicionados com agitação. Sólido branco foi precipitado e coletado por filtração para fornecer 13,11 g do composto desejado em sólido branco (81,9%). O líquido-mãe foi concentrado e o resíduo, dissolvido em EtOAc (25 ml). Hexanos (100 ml) foram adicionados com agitação, e um sólido branco foi precipitado e coletado por filtração para fornecer 1,14 g adicionais do composto desejado.

Preparo 36-ciano-7-(4-(3-iodofenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de metila

Um frasco de fundo arredondado de 50 ml foi carregado com ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 2) (1,466 g, 4,15 mmols), uma gota de DMF e 1,2-dicloroetano (10 ml). Cloreto de oxalila (2M em diclorometano) (2,283 ml, 4,565 mmols) foi lentamente adicionado e a mistura tornou-se uma solução clara. Foi observado desenvolvimento de gás. A mistura foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente. Trietilamina (1,157 ml, 8,30 mmols) e 3-iodoanilina (0,524 ml, 4,358 mmols) foram adicionados à solução ácida de cloreto. A mistura foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de EtOAc em hexanos) para fornecer 2,094 g do composto do título em forma de sólido marrom-claro (91%).

Preparo 4

6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etilaEtapa A: preparo de 6-cloro-7-hidroxicromano-4-ona:

Um reator de 50 litros foi carregado com ácido trifluormetano sulfônico (8 kg) e resfriado em banho de gelo. Ao reator foi adicionado 4-clororesorcinol (1,6 kg, 11,1 mols), em alíquotas e em tal medida de modo que a temperatura interna não excedeu 10 °C. Em seguida, foi adicionado ao reator ácido 3-cloropropanoico (1,26 kg, 11,6 mols), e a mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e, então, a 45 - 55°C por 6 horas. A mistura da reação foi lentamente adicionada à água gelada (20 L). A pasta líquida resultante foi agitada por 2 horas e o precipitado resultante, coletado por filtração, lavado com água (12 L) e seco ao ar. Esse material foi adicionado a uma solução de hidróxido de sódio (1,1 kg, 27,5 mols) em água gelada (24 L), em tal medida de modo que a temperatura interna não excedeu 20 °C. A solução resultante foi agitada a menos de 20 °C por 1 hora, em seguida, resfriada e tratada com ácido clorídrico concentrado (2,5 L), em tal medida de modo que a temperatura interna não excedeu 10 °C. A pasta líquida resultante foi agitada em menos de 10 °C por 1 hora e o precipitado resultante, coletado por filtração, lavado com água (10 L) e parcialmente seco ao ar. Os sólidos brutos obtidos desses quatro procedimentos foram combinados e adicionados a uma mistura de acetona (32 L) e água (40 L), sendo a mistura resultante agitada e aquecida até ser formada uma solução clara. Esta solução foi então resfriada até 5 - 10°C, e o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (12 L) e seco para fornecer 6-cloro-7-hidroxicromano-4-ona em forma de sólido branco (4,6 kg, rendimento: 52%).

Etapa B: preparo de ácido 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxílico, sal de dicitlo-hexilamina:

(CUIDADO: Gás de cianeto de hidrogênio é produzido nesta re-

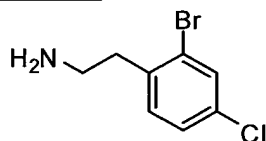
ação: adotar as precauções apropriadas). Um frasco de fundo redondo com 4 gargalos de 10 litros, equipado com condensador de refluxo, agitador mecânico e termômetro, foi carregado com 6-cloro-7-hidroxicromano-4-ona (1,5 kg, 7,6 mols), iodeto de zinco (49,0 g, 0,154 mol) e cianeto de trimetilsilila (2,5 L, 20,0 mols), sob atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 45 - 50°C por 2 horas, em seguida, resfriada até a temperatura ambiente e tratada sucessivamente com uma solução de tiosulfato de sódio (2,5 kg) em água (6 L), solução saturada de bicarbonato de sódio (2 L) e acetato de etila (5 L). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. As camadas foram separadas, sendo a camada aquosa extraída com acetato de etila (2 L). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (1 L) e salmoura (2 x 1 L), em seguida, concentradas sob pressão reduzida. Ao óleo marrom resultante, foram adicionados sucessivamente cloreto de estanho (II) di-hidrato (5,3 kg, 23,5 mols), ácido clorídrico concentrado (7,5 L) e ácido acético glacial (2,7 L). A mistura resultante foi agitada e aquecida para refluxo (100°C) por 18 horas, em seguida, resfriada para temperatura ambiente. O precipitado de cor laranja resultante foi removido por filtração e o filtrado, tratado com diclorometano (5 L). Após agitação por 20 minutos, cloreto de sódio sólido foi adicionado até que a camada aquosa estivesse saturada. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 2 L). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (1 L), em seguida, tratadas com hidróxido de sódio aquoso 10% até que o pH aparente da camada orgânica fosse de 10 - 11. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico concentrado para pH 3 - 4 e extraída, em seguida, com acetato de etila (3 x 2L). As camadas orgânicas foram combinadas e agitadas em temperatura ambiente, e diciclo-hexilamina (1,5 L) foi adicionada em gotas. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com acetato de etila (2 x 1 L) e seco para fornecer ácido 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxílico, sal de diciclo-hexilamina em forma de sólido esbranquiçado (2,0 kg, rendimento: 64%).

Etapa C: preparo de 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila:

Um frasco de fundo redondo com 4 gargalos de 10 litros, equipado com condensador de refluxo, agitador mecânico e termômetro, foi carregado com ácido 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxílico, sal de diciclohexilamina (1,7 kg, 4,1 mols) e 10% de hidróxido de sódio aquoso (4 L). A  
 5 mistura resultante foi extraída com metil-terc-butil éter (2 x 1L). A camada aquosa foi acidificada para pH 2 - 3 com ácido clorídrico concentrado, em seguida, extraída com acetato de etila (2 x 2L). As camadas orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de magnésio, em seguida, concentradas  
 10 sob pressão reduzida. O ácido residual livre dissolvido em etanol (4,5 L), e à solução resultante, foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (240 mL), em gotas. A solução resultante foi agitada e aquecida para refluxo por 16 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, a solução foi diluída com água (1,5 L), seguido por adição em gotas de solução saturada de bicarbonato de sódio (3 L), resultando em pH aparente de aproximadamente 3. A mistura resultante foi agitada por 5 horas em temperatura ambiente, e o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (3L) e seco para  
 15 fornecer 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila em forma de pó rosa claro (850 g, rendimento: 81%). MS (apci) m/z = 255,1 (M-H).

20 Preparo 5

2-(2-bromo-4-clorofenil)etano-amina



Etapa A: Preparo de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benzeno:

A uma solução agitada de 4-bromo-2-clorotolueno (10,0 g; 48,7 mmol) e peróxido de benzoíla (0,51 g; 2,09 mmols) em 80 mL de tetracloreto de carbono, foi adicionado N-bromossuccinimida (43,3 g; 243 mmols), sendo  
 25 a mistura resultante agitada e aquecida para refluxo. Após 15 horas, a mistura foi resfriada para temperatura ambiente, e o material insolúvel foi removido por filtração e lavado duas vezes com tetracloreto de carbono. O filtrado e lavagens foram combinados e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel em coluna 65M Biotage, eluindo com hexanos para  
 30

fornecer 17,4 g de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benzeno em forma de líquido incolor.

Etapa B: Preparo de 2-bromo-4-clorobenzaldeído:

Uma solução de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benzeno (17,4 g; 47,9 mmols) em 25 mL de etanol foi agitada e aquecida para refluxo, e uma solução de nitrato de prata (I) (76,1 g; 448 mmols) em 55 mL de água foi adicionada em gotas durante 20 minutos. A mistura tornou-se amarela, e um precipitado de AgBr formou-se imediatamente quando da adição. Depois de concluída a adição, a mistura foi agitada em refluxo por mais uma hora. Depois de atingir a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com 200 mL de água e filtrada para remover o material insolúvel. O filtrado foi extraído com 200 mL de clorofórmio e os materiais insolúveis foram lavados com 2 x 200 mL de clorofórmio. As camadas de clorofórmio foram combinadas e lavadas com 250 mL de água, em seguida, secas com sulfato de sódio e evaporadas para fornecer 10,3 g de 2-bromo-4-clorobenzaldeído em forma de sólido branco.

Etapa C: Preparo de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benzeno:

Uma suspensão de 2-bromo-4-clorobenzaldeído (2,2 g; 10,0 mmols), cloridrato de metilamina (0,43 g; 6,4 mmols) e acetato de sódio (0,53 g; 6,4 mmols) em 3,8 mL de nitrometano (70,1 mmols) foi agitada em temperatura ambiente. Após agitação por 19 horas, a mistura foi diluída com 20 mL de água e 40 mL de diclorometano, sendo transferida para um funil separador. Após agitação, a camada orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 2,56 g de sólido marrom-claro. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel em coluna 40S Biotage, eluindo com 95/5 hexano/EtOAc para fornecer 1,18 g de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benzeno em forma de sólido amarelo-claro. MS(apci, neg) m/z = 261.

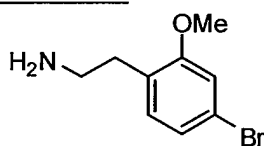
Etapa D: Preparo de 2-(2-bromo-4-clorofenil)etano-amina:

A uma suspensão de boro-hidrato de lítio (0,39 g; 18,0 mmols) em 25 mL de THF agitada em temperatura ambiente, foi adicionado clorotrimetilsilano (3,9 g; 36,0 mmols), em gotas durante 2 minutos. Gás foi desen-

volvido e a mistura, aquecida levemente. Após agitação por 20 minutos, o desenvolvimento de gás finalizou, e gás de argônio foi borbulhado através da mistura por 2 minutos para tentar remover o resto de trimetilsilano que havia sido formado. Uma solução de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benzeno (1,18g; 4,5 mmols) em 20 mL de tetrahidrofurano foi então adicionada em gotas com agitação a temperatura ambiente durante 4 minutos. A mistura resultante foi agitada e aquecida para refluxo. Após 2 horas, o calor foi removido e, após resfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi resfriada em banho de gelo e cuidadosamente suprimida com 25 ml de metanol. O solvente foi evaporado e o resíduo, repartido entre 50 mL de KOH a 20% e 25 mL de diclorometano. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 0,92 g de 2-(2-bromo-4-clorofenil)etano-amina em forma de óleo amarelo-turvo. MS (apci, pos)  $m/z = 234$ .

#### Preparo 6

15 2-(2-metóxi-4-bromofenil)etano-amina



#### Etapa A: Preparo de 4-bromo-2-metoxibenzaldeído:

A uma solução de 4-bromo-2-fluorbenzaldeído (3,38 g; 16 mmols) em 35 ml de metanol agitada em temperatura ambiente, foi adicionada solução de metóxido de sódio (4,0 mL de solução a 25%; 17,6 mmols), e a solução resultante foi agitada e aquecida para refluxo. Após refluir por 2 horas, o solvente foi evaporado. O resíduo foi repartido entre 100 mL de diclorometano e 50 mL de água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para fornecer 2,13 g de 4-bromo-2-metoxibenzaldeído em forma de sólido branco. MS (apci, neg)  $m/z = 199$ .

#### Etapa B: Preparo de 4-bromo-2-metóxi-1-(2-nitrovinil)benzeno:

Uma suspensão de 4-bromo-2-metoxibenzaldeído (1,55 g; 7,2 mmols), cloridrato de metilamina (0,31 g; 50,4 mmols) e acetato de sódio (0,38 g; 4,6 mmols) em 3 mL de nitrometano foi agitada em temperatura ambiente. Após agitação por 14,5 horas, a mistura foi diluída com 20 mL de á-

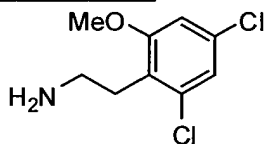
gua e 40 mL de diclorometano, e transferida para um funil separador. Após agitação, a camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 1,74 g de 4-bromo-2-metóxi-1-(2-nitrovinil)benzeno em forma de sólido amarelo-claro. MS (apci, neg)  $m/z = 257$ .

5 Etapa C: Preparo de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etano-amina:

A uma suspensão de boro-hidrato de lítio (0,57 g; 26,3 mmols) em 40 mL de tetrahidrofurano agitada em temperatura ambiente, foi adicionado clorotrimetilsilano (5,7 g; 52,7 mmols), em gotas durante 2 minutos. Houve desenvolvimento de gás, e a mistura aqueceu ligeiramente. Após agi-  
 10 tação por 20 minutos, o desenvolvimento de gás finalizou, e gás de argônio foi borbulhado através da mistura por 2 minutos para tentar remover o resto de trimetilsilano que havia sido formado. Uma solução de 4-bromo-2-metoxibenzaldeído (1,7 g; 6,6 mmols) em 30 mL de tetrahidrofurano foi en-  
 15 tão adicionada em gotas com agitação em temperatura ambiente durante 4 minutos. A mistura resultante foi agitada, em seguida, e aquecida para refluxo. Após 90 minutos, o calor foi removido e, após resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi resfriada em banho de gelo e cuidadosamente su-  
 20 primida com 40 mL de metanol. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi repartido entre 80 mL de KOH de 20% e 40 mL de DCM. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 1,29 g de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etano-amina em forma de óleo verde-escuro. MS (apci, pos)  $m/z = 230$ .

Preparo 7

2-(2,4-dicloro-6-metóxfenil)etano-amina



25 Etapa A: Preparo de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldeído:

A uma solução de 2,4-dicloro-6-hidroxibenzaldeído (1,85 g; 9,7 mmols) em 20 mL de DMF agitada em temperatura ambiente, foi adicionado carbonato de potássio sólido (1,47 g; 10,6 mmols), e a mistura amarela re-  
 30 sultante foi agitada em temperatura ambiente. Após 30 minutos, iodometano (5,5 g; 38,7 mmols) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada em ba-

inho de óleo definido para 50 °C. Após 10 minutos, a reação foi determinada concluída por cromatografia em camada fina (90/10 hexano/EtOAc). Após, no total, 30 minutos, a mistura foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com 200 mL de água. Após agitação por poucos minutos, o precipitado  
5 formado foi coletado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo para fornecer 1,93 g de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldeído em forma de pó esbranquiçado.

Etapa B: Preparo de 1,5-dicloro-3-metóxi-2-(2-nitrovinil)benzeno:

Uma suspensão de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldeído (0,51 g; 2,5  
10 mmols), cloridrato de metilamina (0,11 g; 1,6 mmol) e acetato de sódio (0,13 g; 1,6 mmol) em 3 mL de nitrometano foi agitada em temperatura ambiente. Após agitação por 15,5 horas, a mistura foi diluída com 20 mL de água e 40 mL de DCM e, então, transferida para um funil separador. Após agitação, a camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer  
15 0,57 g de 1,5-dicloro-3-metóxi-2-(2-nitrovinil)benzeno em forma de sólido amarelo-claro. MS (apci, neg) m/z = 247

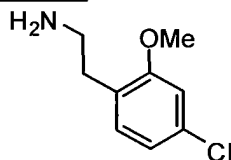
Etapa C: Preparo de 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)etano-amina:

A uma suspensão de boro-hidrato de lítio (0,20 g; 9,0 mmols) em 15 mL de tetrahidrofurano agitada em temperatura ambiente, foi adicionado  
20 clorotrimetilsilano em gotas durante 2 minutos. Houve desenvolvimento de gás e a mistura aqueceu ligeiramente. Após agitação por 20 minutos, o desenvolvimento de gás finalizou, e gás de argônio foi borbulhado através da mistura por 2 minutos para remover o resto de trimetilsilano que havia sido formado. Uma solução de 1,5-dicloro-3-metóxi-2-(2-nitrovinil)benzeno (0,56  
25 g; 2,3 mmols) em 10 mL de THF foi então adicionada em gotas com agitação em temperatura ambiente durante 4 minutos. A mistura resultante foi agitada, em seguida, e aquecida para refluxo. Após 90 minutos, o calor foi removido, e após resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi resfriada em banho de gelo e cuidadosamente suprimida com 15 mL de metanol. O sol-  
30 vente foi evaporado, e o resíduo foi repartido entre 30 mL de KOH a 20% e 15 mL de diclorometano. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 0,49 g de 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)etano-amina

em forma de óleo amarelo-turvo. MS (apci, pos)  $m/z = 220$ .

### Preparo 8

#### 2-(4-cloro-2-metóxfenil)etano-amina



#### Etapa A: Preparo de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benzeno:

- 5                   A uma solução agitada de 4-bromo-2-clorotolueno (100 g; 487 mmols) e peróxido de benzoíla (5,07 g; 20,9 mmols) em 800 mL de tetracloreto de carbono, foi adicionado N-bromossuccinimida, e a mistura resultante foi agitada e aquecida para refluxo. Após 16,5 horas, a mistura foi resfriada para temperatura ambiente, e o material insolúvel foi removido por filtração e
- 10 lavado duas vezes com tetracloreto de carbono. O filtrado e lavagens foram combinados e evaporados. O líquido laranja residual continha algum sólido, sendo esse material extraído em 500 mL de hexano. A mistura resultante foi filtrada para remover material insolúvel, e o próprio filtrado foi filtrado através de uma camada de 2,54cm (1 polegada) de sílica-gel em funil vitrificado de
- 15 150 mL. O filtrado foi evaporado para fornecer 161,5 g de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benzeno em forma de líquido amarelo-claro.

#### Etapa B: Preparo de 2-bromo-4-clorobenzaldeído:

- Uma solução de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benzeno (162 g; 446 mmols) em 250 mL de etanol foi agitada e aquecida para refluxo, e
- 20 uma solução de nitrato de prata (I) (576 g; 3,39 mols) em 600 mL de água foi adicionada em gotas durante 40 minutos. A mistura tornou-se amarela e um precipitado de AgBr formou-se imediatamente quando da adição. Depois de concluída a adição, a mistura foi agitada em refluxo por mais uma hora. Depois de atingir a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de um
- 25 funil de vidro sinterizado para coletar o precipitado, o qual foi então lavado com 200 mL de água. O precipitado foi lavado com 500 mL de clorofórmio. As lavagens foram combinadas e transferidas para um funil separador, sendo permitido que a água contida se separasse. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 93,3 g de 2-bromo-4-

clorobenzaldeído em forma de sólido branco.

Etapa C: Preparo de (2-bromo-4-clorofenil)metanol:

Uma solução de 2-bromo-4-clorobenzaldeído (21,95 g; 100,0 mmols) em 200 ml de metanol foi agitada e resfriada em banho de gelo por 15 minutos, e boro-hidrato de sódio sólido (1,9 g; 50,0 mmols) foi adicionado. Formou-se uma cor amarela e houve abundante desenvolvimento de gás. A agitação prosseguiu no banho por 1 hora. A solução foi diluída com 200 mL de água, e, então, o metanol foi evaporado em evaporador rotativo. A mistura residual foi extraída com 200 mL de EtOAc. A camada orgânica foi lavada com 50 mL de salmoura, então, seca com sulfato de sódio e evaporada. O sólido residual foi lavado e retirado do frasco com hexano e coletado por filtração, triturado com almofariz e pulverizado para quebrar os pedaços, então, lavado com hexano e seco ao ar no filtro para fornecer 17,8 g de (2-bromo-4-clorofenil)metanol em forma de sólido branco.

Etapa D: Preparo de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenzeno:

Uma solução de (2-bromo-4-clorofenil)metanol (17,8 g; 80,4 mmols) em 250 mL de éter foi agitada e resfriada em banho de gelo por 15 minutos. Uma solução de tribrometo de fósforo (21,8 g; 80,4 mmols) em 75 mL de éter foi adicionada, em gotas durante 30 minutos. Após agitação no banho por mais 30 minutos, a solução foi suprimida por adição cuidadosa de solução saturada de bicarbonato de sódio até não haver mais desenvolvimento de gás. A mistura resultante foi transferida para um funil separador, e a camada orgânica foi lavada com 50 mL de salmoura, em seguida, seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 21,2 g de óleo amarelo-claro. Esse material foi dissolvido em uma mistura de 100 mL de hexano e 25 mL de EtOAc. Esta solução foi despejada sobre uma camada de 5,08cm (2 polegadas) de sílica-gel em funil vitrificado de 150 mL, e a camada foi eluída com 2 x 150 mL de hexano. Os filtrados combinados foram evaporados para fornecer 10,0 g de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenzeno em forma de óleo amarelo-claro.

Etapa E: Preparo de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrila:

Uma mistura de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenzeno (9,8 g;

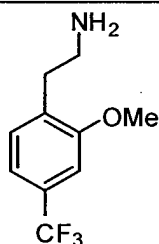
34,5 mmols) e cianeto de sódio (2,0 g; 41,4 mmols) em 15 mL de etanol 95% e 2,5, mL de água foi agitada e aquecida para refluxo. Após 30 minutos, o solvente foi evaporado e o resíduo, repartido entre 100 mL de éter e 50 mL de água. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O sólido residual foi lavado e retirado do frasco com hexano e coletado por filtração, lavado com hexano e seco ao ar no filtro para fornecer 4,82 g de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrila em forma de sólido amarelo-claro.

Etapas F: Preparo de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etano-amina:

Uma parte de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrila (7,1 g; 39,1 mmols) foi dissolvida diretamente em solução de borano (78,2 mL de uma solução a 1,0 M em tetrahidrofurano; 78,2 mmols), e a solução resultante foi agitada e aquecida para refluxo. Após refluir por, no total, 90 minutos, o calor foi removido e permitido que a solução resfriasse por poucos minutos e, em seguida, 16 mL de metanol foi cuidadosamente adicionado para suprimir a solução. A solução resultante foi novamente aquecida para refluxo por 30 minutos. O solvente foi então evaporado e o resíduo, repartido entre 200 mL de HCl (aq.) a 1M e 200 mL de éter. A camada aquosa foi filtrada para remover uma pequena quantidade de material insolúvel suspenso, e o pH do filtrado foi ajustado para pH>12 pela adição de 42% de NaOH (aq.). O filtrado foi então extraído com 200 mL de diclorometano. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 3,89 g de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etano-amina em forma de líquido incolor. MS ( apci, pos) m/z = 186.

Preparo 9

25 2-(2-Metóxi-4-(trifluormetil)fenil)etano-amina



Etapas A: Preparo de 2-metóxi-4-(trifluormetil)benzaldeído:

2-flúor-4-(trifluormetil)benzaldeído (5,0 g, 26 mmols) foi diluído com metóxido de sódio (57 ml de 0,5 M em metanol; 29 mmols), aquecido a

50 °C e agitado por 6 horas. A reação foi então parcialmente concentrada, diluída com acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para gerar 2-metóxi-4-(trifluormetil)benzaldeído (4,5 g, 22 mmols, rendimento: 85%).

5 Etapla B: Preparo de (E)-2-metóxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluormetil)benzeno:

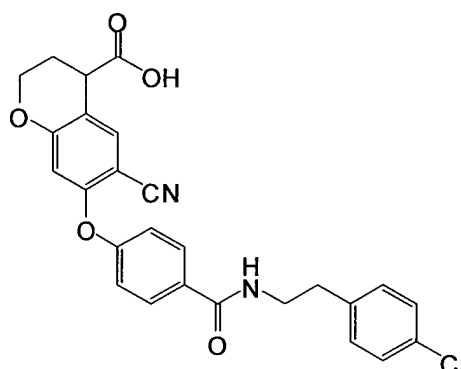
Uma parte de 2-metóxi-4-(trifluormetil)benzaldeído (3,78 g, 18,5 mmols) foi diluída com nitrometano (7,02 ml, 130 mmols), seguido pela adição de cloridrato de metilamina (0,750 g, 11,1 mmols) e acetato de sódio (0,911 g, 11,1 mmols). Após agitação por 12 horas, a reação foi carregada  
10 diretamente em cartucho 40 Biotage e eluída com acetato de etila/hexanos a 5% a acetato de etila hexanos a 20% para gerar (E)-2-metóxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluormetil)benzeno (3,0 g, 12,1 mmols, rendimento: 65,6%).

Etapla C: Preparo de 2-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenil)etano-amina:

Uma parte de boro-hidrato de lítio (0,458 g, 21,0 mmols) foi diluída com THF (30 mL), seguido pela adição em gotas de clorotrimetilsilano  
15 (5,34 ml, 42,1 mmols). Após agitação por 15 minutos, argônio foi borbulhado através da mistura da reação por 2 minutos para eliminar trimetilsilano presente na reação. (E)-2-metóxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluormetil)benzeno (1,3 g, 5,26 mmols) foi adicionado em alíquotas (ocorreu desenvolvimento de gás).  
20 A reação foi aquecida para refluxir por 2 horas, resfriada para 0 °C e cuidadosamente suprimida com metanol (8 mL). A mistura da reação foi concentrada, diluída com diclorometano e KOH aquoso a 20%. As camadas foram separadas e camada orgânica, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar 2-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenil)etano-amina (1,1 g, 5,02  
25 mmols, rendimento: 95,4%).

Exemplo 1

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 7-flúor-4-(trimetilsililóxi)cromano-4-carbonitrila:

7-flúor-2,3-di-hidrocromeno-4-ona (470 mg, 2,829 mmols) e  $\text{ZnI}_2$  (45,15 mg, 0,1414 mmol) foi diluído com cianeto de trimetilsilila (1,413 mL, 11,32 mmols). A reação foi agitada por 4 horas em temperatura ambiente. A  
 5 reação foi diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavada duas vezes com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para render o composto do título (750 mg, rendimento: 99,92%).

Etapa B: Preparo de ácido 7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico:

7-flúor-4-(trimetilsililóxi)cromano-4-carbonitrila (750 mg, 2,83  
 10 mmols) e di-hidrato de  $\text{SnCl}_2$  (2551 mg, 11,3 mmols) foi diluído com ácido acético glacial (3 mL) e  $\text{HCl}$  concentrado (3 mL). A reação foi aquecida em banho de óleo a  $130^\circ\text{C}$  e agitada durante a noite. A reação foi permitida resfriar e diluída com água e acetato de etila. As camadas foram separadas e a  
 camada orgânica, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para gerar o  
 15 composto do título (465 mg, rendimento: 83,9%).

Etapa C: Preparo de 7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

Ácido 7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico (346 mg, 1,76 mmol) foi diluído com THL (2 mL), metanol (2 mL) e 4 gotas de ácido sulfúrico. A reação foi aquecida a  $55^\circ\text{C}$  e agitada por 12 horas. A reação foi  
 20 resfriada para temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. As camadas foram separadas e a camada orgânica, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para gerar o composto do título (366 mg, rendimento: 98,7%).

Etapa D: Preparo de 6-bromo-7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:  
 25

7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (336 mg, 1,60 mmol) foi diluído com DMF (5 mL), seguido pela adição de N-bromossuccinimida (313 mg, 1,76 mmol). A reação foi aquecida a 50 °C e agitada por 2,5 horas. A reação foi resfriada, diluída com acetato de etila e lavada com água, bicarbonato de sódio saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material foi purificado utilizando cartucho Biotage a 40M, gradiente de 5% para 50% de acetato de etila/hexano para gerar o composto do título (415 mg, rendimento: 89,8%).

10 Etapa E: Preparo de 6-ciano-7-fluorcromano-4-carboxilato de metila:

6-bromo-7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (415 mg, 1,44 mmol) foi diluído com N-metilpirrolidona (5 mL), seguido pela adição de Cu(I)CN (643 mg, 7,18 mmols). A reação foi borbulhada com argônio por 20 minutos, em seguida, aquecida a 160 °C sob leve borbulha de argônio por 6 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e carregada diretamente em coluna 25 Biotage, eluindo em acetato de etila a 5% até acetato de etila/hexanos a 100% para gerar o composto do título (260 mg, rendimento: 77,0%).

20 Etapa F: Preparo de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato metila:

6-ciano-7-flúor-cromano-4-carboxilato de metila (50 mg, 0,21 mmol) foi diluído com 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL), seguido pela adição de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (147 mg, 1,1 mmol) e N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (59 mg, 0,21 mmol). A reação foi borbulhada com argônio por 10 minutos e, em seguida, aquecida a 110 °C e agitada por 6 horas. Depois de permitido que resfriasse, a reação foi carregada diretamente em coluna 25 Biotage e eluída com acetato de etila/hexanos a 5% até acetato de etila/hexanos a 100% para gerar 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato de metila (50 mg, rendimento: 48%). MS (ESI) = 490,9 (M + 1).

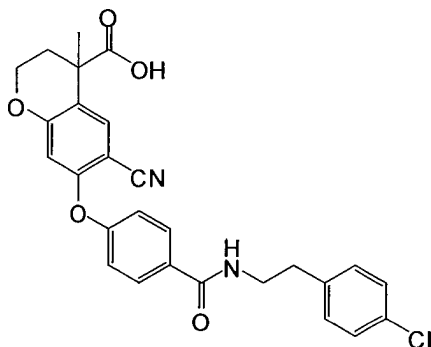
30 Etapa G: Preparo de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico:

7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-

carboxilato de metila (100 mg, 0,204 mmol) foi diluído com THF (1 mL), seguido pela adição de NaOH (0,204 mL, 1,02 mmol) e 500 µL de água e metanol. Após agitação por 3 horas, a reação foi diluída com acetato de etila e HCl a 2 N. As camadas foram separadas e a camada orgânica, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material foi purificado, utilizando o Horizon com cartucho 25, e testado em gradiente de metanol a 0,5%/ácido acético 0,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para metanol a 10%/ácido acético a 0,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para gerar o composto do título (21 mg, rendimento: 21,6%) em forma de sólido branco. MS (ESI) = 476,9 (M + 1).

## 10 Exemplo 2

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)-6-ciano-4-metilcromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 6-ciano-7-flúor-4-metilcromano-4-carboxilato de metila:

6-ciano-7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (do Exemplo 3, Etapa E; 28 mg, 0,12 mmol) foi diluído com acetonitrila (1 mL), seguido pela adição de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49 mg, 0,36 mmol) e iodometano (0,023 mL, 0,36 mmol). A reação foi então aquecida a 60 °C por 1 hora, em seguida, resfriada e NaH (8,6 mg, 0,36 mmol) foi adicionado. A reação foi considerada concluída por LC. A reação foi carregada em Biotage 25 amostrada e purificada com gradiente de acetato de etila a 5%/hexano para acetato de etila a 100%/hexano para gerar o composto do título (10 mg, rendimento: 34%).

Etapa B: Preparo de 7-(4-(4-clorofenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-4-metilcromano-4-carboxilato de metila:

6-ciano-7-flúor-4-metilcromano-4-carboxilato de metila (10 mg, 0,040 mmol) foi diluído com N-metilpirrolidona (2 mL), seguido pela adição

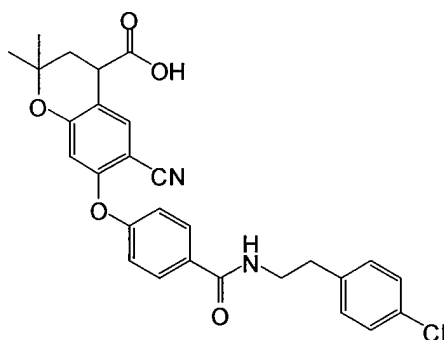
de  $K_2CO_3$  (28 mg, 0,20 mmol) e N-(4-clorofenil)-4-hidroxibenzamida (11 mg, 0,040 mmol). A reação foi borbulhada com argônio por 10 minutos e, em seguida, aquecida a 110 °C e agitada por 5 horas. A reação foi permitida resfriar, sendo carregada diretamente em Biotage 25 amostrada e eluída sobre o horizonte com acetato de etila a 5%/hexanos a acetato de etila a 100%/hexanos para gerar o composto do título (12 mg, rendimento: 59%). MS (ESI) = 504,9 (M + 1).

Etapa C: Preparo de ácido 7-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-4-metilcromano-4-carboxílico:

7-(4-((4-clorofenil)carbamoil) fenóxi)-6-ciano-4-metilcromano-4-carboxilato de metila (12 mg, 0,0238 mmol) foi diluído com THF (500  $\mu$ L), seguido pela adição de NaOH (0,0475 mL, 0,238 mmol) e 200  $\mu$ L de água e metanol. Após agitação por 3 horas, a reação foi diluída com acetato de etila e HCL a 2 N. As camadas foram separadas e a camada orgânica, seca com  $MgSO_4$ , filtrada e concentrada. O material foi purificado utilizando o Horizon cartucho 25 e testado em gradiente de metanol 0,5%/ácido acético 0,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para metanol 10%/ácido acético 0,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para gerar o composto do título (4,0 mg, rendimento: 34,3%) em forma de sólido branco. MS (ESI) = 490,9 (M + 1).

### Exemplo 3

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)-6-ciano-2,2-dimetilcromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 7-flúor-2,2-dimetil-2,3-di-hidrocromeno-4-ona:

A 1-(4-flúor-2-hidroxifenil)etanona (5,75 g, 37,3 mmols) e propan-2-ona (12 mL, 37,3 mmols) em benzeno (50 mL), foi adicionado pirrolidina (3,11 mL, 37,3 mmols), e a reação aquecida a 80 °C por 3 horas. A rea-

ção foi diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com HCl a 1 N (50 mL), salmoura (50 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com gradiente de acetato de etila 5%/hexanos até acetato de etila 50% para fornecer o composto do título (5,12 g, rendimento: 70,7%).

Etapas B: Preparo de ácido 7-flúor-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico:

A 7-flúor-2,2-dimetil-2,3-di-hidrocromeno-4-ona (1,000 g, 5,149 mmols), foi adicionado cianeto de trimetilsilila (3,215 mL, 25,75 mmols), seguido por uma ponta de espátula de iodeto de zinco. A reação foi aquecida a 50°C por 1 hora. A reação foi resfriada, diluída com acetato de etila (40 mL) e lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 25 mL), salmoura (25 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrada. O produto foi dissolvido em 5 mL de ácido acético e 5 mL de HCl, e di-hidrato de  $\text{SnCl}_2$  (4,648 g, 20,60 mmols) foi adicionado. A reação aqueceu em refluxo (temperatura de banho de óleo: 130 °C) durante a noite. A reação foi resfriada, diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com água (50 mL) e salmoura (50 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel sobre sílica-gel, eluindo com gradiente de MeOH a 0,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, contendo 0,5% de ácido acético até MeOH a 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> contendo 0,5% de ácido acético para fornecer o composto do título (0,280 g, rendimento: 24,25%).

Etapas C: Preparo de 7-flúor-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

A ácido 7-flúor-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico (0,280 g, 1,5 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) e MeOH (1 mL), foi adicionado TMS-CHN<sub>2</sub> (0,937 mL, 1,87 mmol) em gotas. Após a adição, a reação foi concentrada, carregada em sílica-gel, e o produto eluído com gradiente de acetato de etila 5%/hexanos para acetato de etila 40%/hexanos para fornecer o composto do título (0,225 g, rendimento: 75,6%).

Etapas D: Preparo de 6-bromo-7-flúor-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

7-flúor-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (187 mg, 0,785 mmol) foi diluído com DMF (5 mL), seguido pela adição de N-bromossuccinimida (154 mg, 0,863 mmol). A reação foi aquecida a 50°C por 2,5 horas. A reação foi resfriada, diluída com acetato de etila e lavada com água, bicarbonato de sódio saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material foi purificado utilizando cartucho Biotage a 40M, gradiente de 5% para 50% de acetato de etila/hexano para gerar o composto do título (232 mg, rendimento: 93,2%).

10 Etapa E: Preparo de 6-ciano-7-flúor-2,2-dimetilcromano-4-carboxilato de metila:

6-bromo-7-flúor-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (232 mg, 0,732 mmol) foi diluído com N-metilpirrolidona (4 mL), seguido pela adição de Cu(I)CN (328 mg, 3,66 mmols). A reação foi borbulhada com argônio por 15 minutos e, em seguida, aquecida a 160 °C. A reação foi agitada por 5 horas e então deixada que resfriasse. A reação foi carregada diretamente em coluna Biotage 25, eluindo com gradiente de 5% até 100% de acetato de etila/hexanos para gerar o composto do título (120 mg, rendimento: 62,3%).

20 Etapa F: Preparo de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-2,2-dimetilcromano-4-carboxilato de metila:

6-ciano-7-flúor-2,2-dimetilcromano-4-carboxilato de metila (19 mg, 0,072 mmol) foi diluído com N-metilpirrolidona (2 mL), seguido pela adição de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0,18 mmol) e N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (20 mg, 0,072 mmol). A reação foi borbulhada com argônio por 10 minutos e então aquecida a 110 °C por 6 horas. Após resfriar, a mistura da reação foi carregada diretamente em uma coluna Biotage 25 e eluída com gradiente de 5% para 100% de acetato de etila/hexanos para gerar o composto do título (2,0 mg, rendimento: 5,3%).

30 Etapa G: Preparo de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-2,2-dimetilcromano-4-carboxílico:

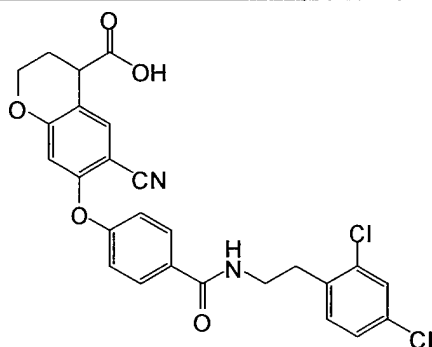
7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)

fenóxi)-6-ciano-2,2-

dimetilcromano-4-carboxilato de metila (2,0 mg, 0,00385 mmol) foi diluído com THF (500  $\mu$ L), seguido pela adição de NaOH (0,00771 mL, 0,0385 mmol) e 200  $\mu$ L de água e metanol. Após agitação por 3 horas, a reação foi diluída com acetato de etila e HCl a 2 N. As camadas foram separadas e a camada orgânica, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada. O material foi purificado utilizando uma placa de 0,5 mm de TLC preparativa e eluindo com metanol 5%/ácido acético 0,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para gerar o composto do título (0,6 mg, rendimento: 30,8%) em forma de sólido branco. MS (ESI) = 504,9 (M + 1).

#### 10 Exemplo 4

##### Ácido 6-ciano-7-(4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



##### Etapa A: Preparo de ácido 6-ciano-7-fluorcromano-4-carboxílico:

6-ciano-7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (45 mg, 0,19 mmol) foi diluído com THF (1 mL), seguido pela adição de NaOH (0,19 mL, 0,96 mmol), 200  $\mu$ L de água e metanol. Após agitação por 3 horas, a reação foi diluída com acetato de etila e HCl a 2 N. As camadas foram separadas e a camada orgânica, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para gerar o composto do título (40 mg, rendimento: 95%).

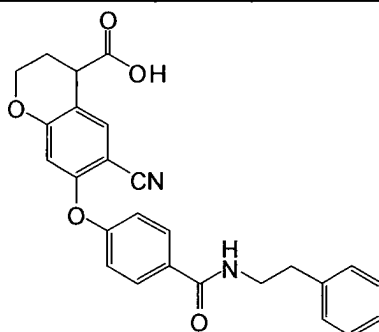
##### Etapa B: Preparo de ácido 7-(4-((2,4-diclorofenetil)carbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico:

Ácido 6-ciano-7-fluorcromano-4-carboxílico (40 mg, 0,18 mmol) foi diluído com N-metilpirrolidona (2 mL), seguido pela adição de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100 mg, 0,72 mmol) e N-(2,4-diclorofenetil)-4-hidroxibenzamida (56 mg, 0,18 mmol). A reação foi borbulhada com argônio por 10 minutos e então aquecida a 140 °C. Após agitação por 5 horas, a reação foi carregada diretamente em cartucho Biotage 25, eluindo com ácido acético 0,5%/metanol

0,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> até ácido acético 0,5%/metanol 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para gerar o composto do título (4,8 mg, rendimento: 5,2%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,57 - 8,59 (m, NH), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,7, 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,29 - 4,34 (m, 1H), 4,20 - 4,26 (m, 1H), 3,85 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,64 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32 - 2,37 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H).

### Exemplo 5

#### Ácido 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



#### 10 Etapa A: Preparo de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato de metila:

6-ciano-7-fluorcromano-4-carboxilato de metila (do Exemplo 3, Etapa E) (700 mg, 2,98 mmols), 4-hidroxibenzoato de terc-butila (578 mg, 2,98 mmols) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (494 mg, 3,57 mmols) foram diluídos com N-metilpirrolidona (6 mL) e borbulhados com argônio por 10 minutos. A reação foi aquecida a 110°C e agitada por 5 horas. A reação foi carregada diretamente em um cartucho Biotage a 40M e eluída com acetato de etila 50%/hexanos para acetato de etila 100% para gerar o composto do título (400 mg, rendimento: 32.8%).

#### 20 Etapa B: Preparo de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico:

7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato de metila (400 mg, 0,977 mmol) foi diluído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido pela adição de TFA (1 mL). Após agitação por 2 horas, a reação foi concentrada para gerar o composto do título (240 mg, rendimento: 69.5%).

#### Etapa C: Preparo de 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-

carboxilato de metila:

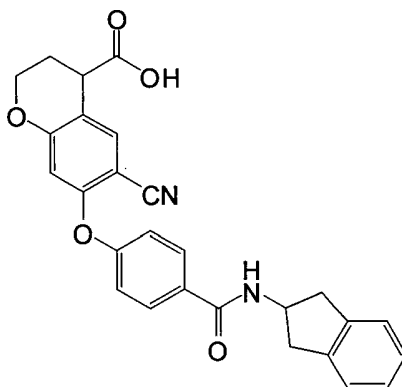
Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (13 mg, 0,0368 mmol), HBTU (16,7 mg, 0,0442 mmol) foram diluídos com N-metilpirrolidona (1 mL), seguido pela adição de 2-feniletano-amina (0,00647 mL, 0,0515 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (0,0160 mL, 0,0920 mmol) e DMAP (1,35 mg, 0,0110 mmol). Após agitação por 3 horas, a reação foi carregada diretamente em um cartucho Biotage 12i, eluindo com acetato de etila 5%/hexanos até acetato de etila 100% para gerar o composto do título (16,1 mg, rendimento: 95.9%).

10 Etapa D: Preparo de ácido 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico:

6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de metila (16,1 mg, 0,0353 mmol) foi diluído com THF (500 µL), seguido pela adição de NaOH (0,0705 mL, 0,353 mmol) e água (100 µL) e metanol (100 µL). Após agitação por 3 horas, a reação foi diluída com acetato de etila e HCl a 2 N. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para gerar o composto do título (12,0 mg, rendimento: 76,9%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,85 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,20 - 4,35 (m, 2H), 3,85 (bt, 1H), 3,58 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,3 - 2,4 (m, 1H), 2,1 - 2,2 (m, 1H).

Exemplo 6

Ácido 6-ciano-7-(4-(2,3-di-hidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



25 Etapa A: Preparo de 7-(4-((2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)carbamoil) fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

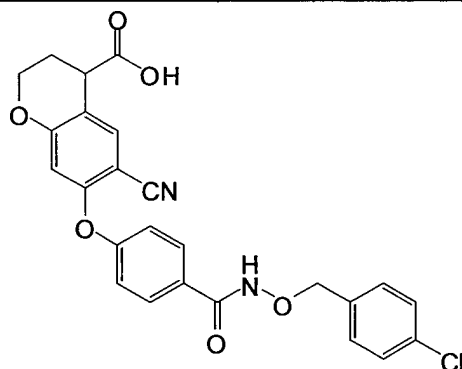
Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil) cromano-7-ilóxi)benzoico (do Exemplo 7, Etapa B) (12 mg, 0,034 mmol), HBTU (15 mg, 0,041 mmol) foram diluídos com N-metilpirrolidona (1 mL), seguido pela adição de 2-aminoindano (4,5 mg, 0,034 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (0,015 mL, 0,085 mmol) e DMAP (1,2 mg, 0,010 mmol). Após agitação por 3 horas, a reação foi carregada diretamente em um cartucho Biotage 12i 12i, eluindo com acetato de etila 5%/hexanos até acetato de etila 100% para gerar o composto do título (12 mg, rendimento: 75%).

Etapa B: Preparo de ácido 7-(4-((2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)carbamoil) fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico:

7-(4-((2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (12 mg, 0,026 mmol) foi diluído com THF (500 µL), seguido pela adição de NaOH (1,0 mg, 0,026 mmol), água (200 µL) e metanol (200 µL). Após agitação por 2 horas, a reação foi diluída com HCl a 2 N e acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada orgânica, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para gerar o composto do título (10 mg, rendimento: 86%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 6,41 (s, 1H) 4,20 - 4,35 (m, 3H), 3,82 (bt, 1H), 3,3 - 3,4 (m, 2H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 2,35 - 2,40 (m, 1H), 2,10 - 2,15 (m, 1H).

### Exemplo 7

Ácido 7-(4-(4-clorobenziloxycarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 7-(4-((4-clorobenzilóxi)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)-3,4-di-hidro-2H-cromeno-7-

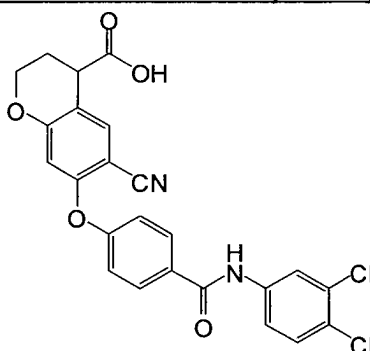
ilóxi)benzoico (do Exemplo 7, Etapa B) (17 mg, 0,0481 mmol) foi diluído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL), seguido pela adição de cloreto de oxalila em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (0,0289 mL, 0,0577 mmol) e 1 gota de DMF. A mistura foi agitada por 20 minutos, seguido pela adição de O-(4-clorobenzil)hidroxilamina (15,2 mg, 0,0962 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (0,0335 mL, 0,192 mmol). Após agitação por 30 minutos, a reação foi carregada diretamente em um cartucho Biotage 12i, eluindo com hexano:acetato de etila (1:1) para gerar o composto do título (5 mg, rendimento: 21,1%).

Etapa B: Preparo de ácido 7-(4-((4-clorobenzilóxi)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico:

7-(4-((4-clorobenzilóxi) carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (5 mg, 0,0101 mmol) foi diluído com THF (500  $\mu\text{L}$ ), seguido pela adição de NaOH (0,0203 mL, 0,101 mmol), água (200  $\mu\text{L}$ ) e metanol (200  $\mu\text{L}$ ). Após agitação por 2 horas, a reação foi diluída com HCl a 2 N e acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada orgânica, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para gerar o composto do título (4,0 mg, rendimento: 82,3%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,80 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,2 - 4,35 (m, 2H), 3,82 (bt, 1H), 2,35 - 2,40 (m, 1H), 2,10 - 2,15 (m, 1H).

Exemplo 8

Ácido 6-ciano-7-(4-(3,4-diclorofenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 7-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)-3,4-di-hidro-2H-cromeno-7-ilóxi)benzoico (17 mg, 0,0481 mmol) foi diluído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL), seguido

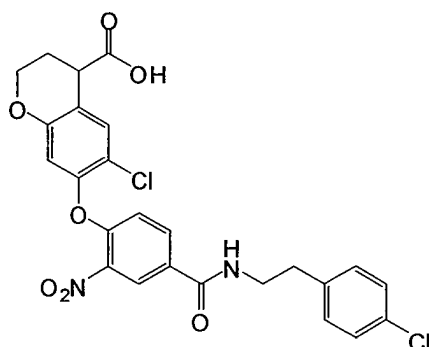
pela adição de cloreto de oxalila em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (0,0289 mL, 0,0577 mmol) e 1 gota de DMF. A reação foi agitada por 20 minutos e, em seguida, 3,4-diclorobenzenamina (15,6 mg, 0,0962 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,0210 mL, 0,120 mmol) foram adicionados. Após agitação por 30 minutos, a reação foi carregada diretamente em um cartucho Biotage 12i, eluindo com hexano:acetato de etila (1:1) para gerar o composto do título (17 mg, rendimento: 71,0%) em forma de óleo claro.

Etapa B: Preparo de Ácido 7-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico:

7-(4-((3,4-diclorofenil) carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (17 mg, 0,034 mmol) foi diluído com THF (500  $\mu\text{L}$ ), seguido pela adição de NaOH (0,041 mL, 0,21 mmol), água (200  $\mu\text{L}$ ) e metanol (200  $\mu\text{L}$ ). Após agitação por 2 horas, a reação foi diluída com HCl a 2 N e acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada orgânica, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para gerar o composto do título (10 mg, rendimento: 61%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,1 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,2 - 4,35 (m, 2H), 3,82 (bt, 1H), 2,35 - 2,40 (m, 1H), 2,10 - 2,15 (m, 1H).

Exemplo 9

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 4-cloro-N-(4-clorofenil)-3-nitrobenzamida:

2-(4-clorofenil)etano-amina (2,3 mL, 16 mmols) foi diluído com DCM (40 mL), seguido pela adição de DIEA (2,9 mL, 16 mmols) e cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla (3,0 g, 14 mmols) em gotas em 10 mL de DCM. Após

agitação por 30 minutos, a reação foi carregada em sílica-gel e eluída com hexanos/acetato de etila (2/1) para gerar N-(4-clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (4,0 g, rendimento: 86%) em forma de sólido branco.

5 Etapa B: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenóxi)cromano-4-carboxilato de metila:

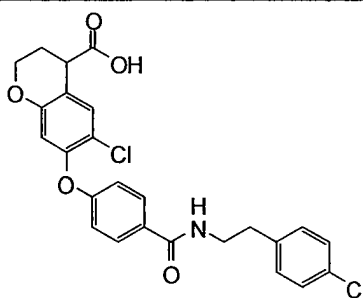
6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de metila (100 mg, 0,412 mmol) (Preparo 4, substituindo metanol para etanol na Etapa C) foi diluído com DMSO (1 mL), seguido pela adição de  $K_2CO_3$  (68,3 mg, 0,495 mmol) e N-(4-clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (140 mg, 0,412 mmol). A reação  
10 foi aquecida a 62°C e agitada por 3 horas. A reação foi resfriada, carregada diretamente em sílica-gel e eluída com acetato de etila 5%/hexanos para acetato de etila 100% para gerar 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de metila (60 mg, rendimento: 26,7%).

15 Etapa C: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução agitada de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de metila (5 mg, 0,00917 mmol) em THF (200 uL), foi adicionado NaOH (0,0183 ml, 0,0917 mmol), seguido  
20 por água e metanol (100 uL cada). Após agitação por 2 horas, a reação foi diluída com acetato de etila e HCl a 2 N. As camadas foram separadas e a camada orgânica, seca com  $MgSO_4$ , filtrada e concentrada para gerar ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico (1,8 mg, rendimento: 37,0%). LCMS (apci/pos) = 533,0 (M+H).

25 Exemplo 10

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-

carboxilato de etila:

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Pre-  
 paro 1) (100 g, 265,40 mmols) foi dissolvido em diclorometano seco (750 ml)  
 e algumas gotas de DMF. Cloreto de oxalila (24,310 ml, 278,67 mmols) foi  
 5 lentamente adicionado à mistura sob corrente de nitrogênio sobre um perío-  
 do de 0,5 hora em temperatura ambiente. Foi observado desenvolvimento de  
 gás. A mistura foi agitada por 5 horas em temperatura ambiente e resfriada  
 em banho de gelo. 2-(4-Clorofenil)etano-amina (40,602 ml, 291,94 mmols) e  
 di-isopropiletilamina (55,624 ml, 318,48 mmols) foram adicionados. A mistura  
 10 foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por 16 horas. A mistura  
 bruta foi transferida para um funil separador e lavada com HCl a 1 N, água e  
 salmoura, seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão  
 reduzida. O sólido bruto resultante foi ainda seco sob alto vácuo para forne-  
 cer 143,5g de um sólido rosa. Este sólido foi recristalizado com EtO-  
 15 Ac/hexanos quente para fornecer 130,0g do composto do título em forma de  
 sólido violeta-claro.

Etapas B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenó-  
 xi)cromano-4-carboxílico:

6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-  
 20 carboxilato de etila (128,8g, 250,4 mmols) foi dissolvido em EtOH (250 mL) e  
 THF (500 mL). NaOH (6N) (62,60 ml, 375,6 mmols) foi adicionado e a mistu-  
 ra foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 horas. A mistura foi transferi-  
 da para um funil separador de 2 litros, e HCl a 1 N (500,8 ml, 500,8 mmols)  
 foi adicionado à mistura. EtOAc adicional (250 ml) foi acrescentado e as ca-  
 25 madas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água e salmou-  
 ra, seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão redu-  
 zida. O sólido bruto resultante foi recristalizado com THF e hexanos para  
 fornecer 122,0 g do composto do título em forma de sólido rosa-pálido (ren-  
 dimento: 95,0%). A análise por  $^1\text{H}$  RMN mostrou que no sólido havia THF. O  
 30 teor de THF era de 27% em mol (5,2% em peso) e o teor do produto deseja-  
 do em peso era de 94,8%. MS (apci)  $m/z = 486,1$  (M + H).

Exemplo 11

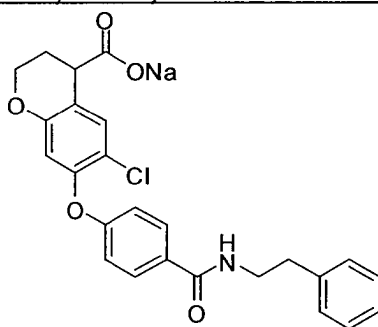
Separação de enantiômeros de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico

Separação de enantiômeros de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

- 5                   Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico (Exemplo 10; 140 g) foi dissolvido em metanol (50 mg/mL). A resolução do material foi obtida por cromatografia com fluido supercrítico em coluna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm), e eluído com metanol 30%/dióxido de carbono a 10 Mpa (100 bar), utilizando injeções de 3 mL e razão de 100  
10 mL/min. A coleta de frações contendo o pico 2 e a retirada de substâncias voláteis forneceram o enantiômero mais potente de ligação ao DP2, o Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (65 g, rendimento: 46%). MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).

Exemplo 12

- 15   6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxilato de etila:

- A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (75 mg, 0,20 mmol) e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (84 mg, 0,22 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) agitada em temperatura ambiente, foram adicionados fenetilamina (28 µL, 0,22 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (105 µL, 0,60 mmol). A solução amarela resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (10 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (5 mL),  
25 em seguida, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer 6-cloro-

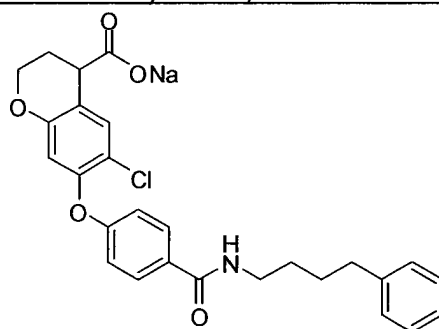
7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila em forma de sólido esbranquiçado (89 mg, rendimento: 93%).

Etapa B: Preparo de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxilato de sódio:

5                   A uma solução de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (88 mg, 0,18 mmol) em mistura de tetrahidrofurano (0,6 mL) e etanol (0,3 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 M (0,73 mL, 0,73 mmol). A mistura levemente turva resultante foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente  
10 por 1 hora. A mistura da reação foi repartida entre acetato de etila (10 mL) e ácido clorídrico a 1 M (5 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (5 mL), em seguida, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer o ácido carboxílico em forma de óleo incolor (71 mg, rendimento: 86%). Para converter para o sal de sódio, o óleo foi dissolvido em metanol (1 mL) e tratado com solução de metóxido de sódio 25% (p/v) em metanol (0,036 mL, 0,16 mmol). A solução resultante foi concentrada e o resíduo, concentrado duas vezes a partir de éter para fornecer 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio em forma de vidro esbranquiçado (70 mg, rendimento: 86%). MS (apci) m/z = 452,1 (M+2H-Na).  
15  
20 Na).

### Exemplo 13

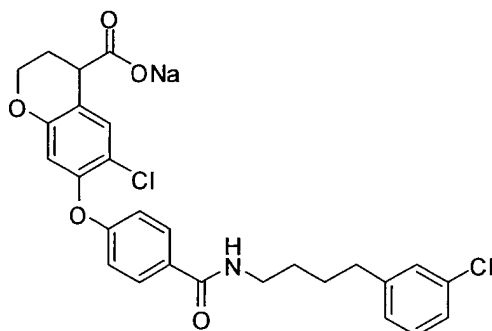
6-cloro-7-(4-(4-fenilbutilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 12, substituindo 4-fenilbutilamina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 480,1 (M + 2H-Na).

### 25 Exemplo 14

6-cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de

sódioEtapa A: Preparo de brometo de (3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)trifenil-fosfônio:

Uma solução de N-(3-bromopropil)ftalimida (25,0 g, 93,2 mmols) e trifenilfosfina (24,5 g, 93,2 mmols) em tolueno (200 mL) foi agitada e aquecida para refluxo por 15 horas. A mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com tolueno e seco sob vácuo para fornecer brometo de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)trifenil fosfônio em forma de pó branco (17,9 g, rendimento: 36%).

Etapa B: Preparo de (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-enil)isoindolina-1,3-diona:

A uma suspensão de brometo de (3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)trifenil fosfônio (17,6 g, 33,2 mmols) em tetrahidrofurano (170 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionado 3-clorobenzaldeído (3,76 mL, 33,2 mmols), e a mistura resultante foi resfriada em banho com acetona em gelo seco para -75 °C. t-butóxido de potássio sólido (3,72 g, 33,2 mmols) foi adicionado, prosseguindo a agitação no banho por mais 20 minutos; a temperatura era de -80 °C. O banho de resfriamento foi retirado e, quando a temperatura interna atingiu -30 °C, o frasco foi colocado em banho com água gelada. A temperatura finalmente firmou-se em 10 °C e foi mantida por 2 horas. A mistura da reação foi despejada em um funil separador contendo água (250 mL) e foi extraída com acetato de etila (250 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 90/10 hexanos/acetato de etila, para fornecer (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-enil)isoindolina-1,3-diona em forma de sólido branco (8,46 g, rendimento: 82%).

Etapa C: Preparo de (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina:

A uma suspensão de (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-enil)isoindolina-1,3-diona (8,4 g, 27 mmols) em etanol (100 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionada hidrazina monoidratada (65%, 2,6 mL, 54 mmols). A  
 5 mistura resultante foi agitada e aquecida para refluxo, e uma solução amarela formou-se quando atingido o refluxo. Aproximadamente 10 minutos depois de o refluxo iniciar, formou-se um precipitado na mistura da reação. Após, no total, 35 minutos em refluxo, o precipitado quase encheu o frasco, e o calor foi removido. Ao atingir a temperatura ambiente, a mistura da reação formou  
 10 uma massa sólida. A massa foi dissolvida pela adição de hidróxido de sódio 2 M (100 mL). A solução resultante foi concentrada para remover a maior parte do etanol. A mistura turva restante foi extraída com acetato de etila (100 mL). A camada aquosa transformou-se em gel e a camada orgânica foi decantada e separada. A camada orgânica foi lavada com água (50 mL), em  
 15 seguida, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina em forma de óleo marrom-claro (4,66 g, 95%).

Etapa D: Preparo de 4-(3-clorofenil)butan-1-amina:

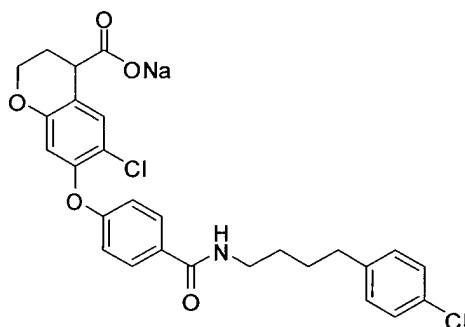
A uma solução de (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina (1,80 g, 9,91 mmols) em metanol (30 mL), foi adicionado óxido de platina (IV) (0,18  
 20 g, 0,79 mmol), e a mistura agitada resultante em temperatura ambiente foi ajustada a um balão de hidrogênio. O frasco foi purgado e recarregado cinco vezes com hidrogênio, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob balão de hidrogênio por 1 hora. O catalisador foi removido por filtração através de filtro de microfibras de vidro, e o filtrado foi concentrado  
 25 para fornecer 4-(3-clorofenil)butan-1-amina em forma de óleo amarelo-claro (1,78 g, rendimento: 98%).

Etapa E: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com o método do Exemplo 12, substituindo  
 30 4-(3-clorofenil)butan-1-amina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 514,1 (M+2H-Na).

Exemplo 15

6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 4-(4-clorofenil)butanamida:

A uma solução de ácido 4-(4-clorofenil)butanoico (3,97 g, 20,0 mmols) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,37 g, 22,0 mmols) em N,N-dimetilformamida (40 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionado cloridrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida sólido (4,21 g, 22 mmols). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 25 minutos, e uma solução de amônia em metanol (7M, 14,3 mL, 100 mmols) foi adicionada. Após agitação em temperatura ambiente por mais 15 minutos, a mistura da reação foi diluída com água (400 mL) e extraída com clorofórmio (100 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O óleo residual foi triturado com hexano para fornecer um sólido que foi coletado por filtração, lavado com hexano e seco sob vácuo para fornecer 4-(4-clorofenil)butanamida em forma de pó esbranquiçado (2,40 g, rendimento: 61%).

Etapa B: Preparo de 4-(4-clorofenil)butan-1-amina:

A uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (1,84 g, 48,6 mmols) em dietil éter (50 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de 4-(4-clorofenil)butanamida em tetrahidrofurano (25 mL), em gotas durante 8 minutos. A agitação prosseguiu em temperatura ambiente por mais 4 horas. A mistura da reação foi cuidadosamente suprimida por adição lenta sequenciadamente de água (2 mL), hidróxido de sódio a 10 M (0,75 mL) e água (7 mL). Após agitação, a mistura foi extraída por 20 minutos com dietil éter (50 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer 4-(4-clorofenil)butan-1-amina em forma

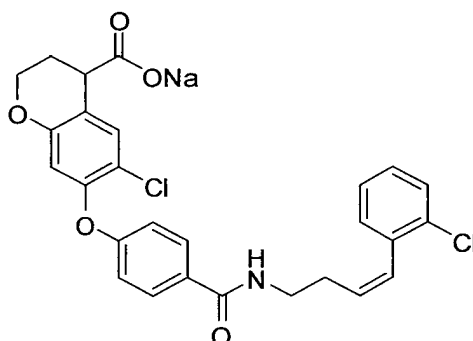
de óleo amarelo-claro (1,36 g, 61%).

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil) butilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

- Preparado de acordo com o método do Exemplo 12, substituindo  
5 4-(4-clorofenil)butan-1-amina por fenetilamina. MS (apci)  $m/z = 514,1$  ( $M + 2H-Na$ ).

Exemplo 16

(Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- 10 Etapa A: Preparo de (Z)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina:

Preparado de acordo com as Etapas A até C do Exemplo 14, substituindo 2-clorobenzaldeído por 3-clorobenzaldeído.

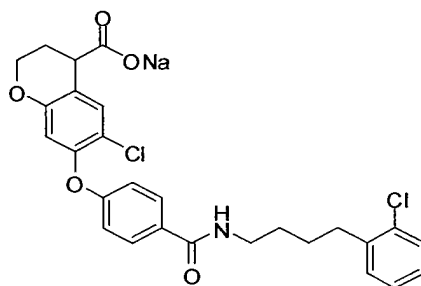
Etapa B: Preparo de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

- 15 Preparado de acordo com o método do Exemplo 12, substituindo (Z)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina por fenetilamina. MS (apci)  $m/z = 512,0$  ( $M + 2H-Na$ ).

Exemplo 17

6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

20

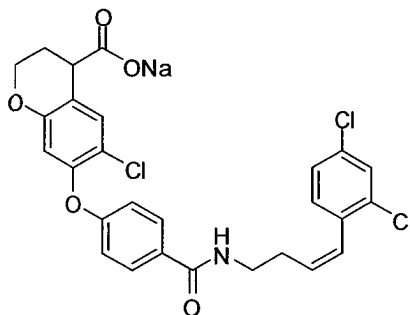


A uma solução de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-

enilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (0,16 g, 0,31 mmol) em metanol (2 mL), foi adicionado óxido de platina (IV) (0,018 g, 0,079 mmol), e a mistura agitada resultante em temperatura ambiente foi ajustada em um  
 5 hidrogênio, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob balão de hidrogênio por 30 minutos, altura em que o catalisador havia se acumulado. O sobrenadante de metanol foi decantado e separado do catalisador com uma pipeta e concentrado, e o resíduo foi concentrado de dietil éter para fornecer 6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)cromano-  
 10 4-carboxilato de sódio em forma de vidro branco (142 mg, rendimento: 87%). MS (apci)  $m/z = 514,1$  ( $M + 2H-Na$ ).

#### Exemplo 18

(Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



15 Etapas A: Preparo de (Z)-4-(2,4-diclorofenil)but-3-en-1-amina:

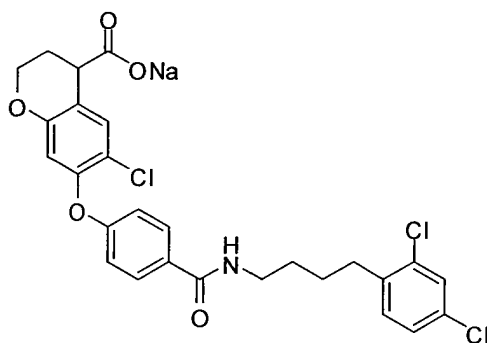
Preparado de acordo com as Etapas A até C do Exemplo 14, substituindo 2,4-diclorobenzaldeído por 3-clorobenzaldeído.

Etapas B: Preparo de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

20 Preparado de acordo com o método do Exemplo 12, substituindo (Z)-4-(2,4-diclorofenil)but-3-en-1-amina por fenetilamina. MS (apci)  $m/z = 545,9$  ( $M + 2H-Na$ ).

#### Exemplo 19

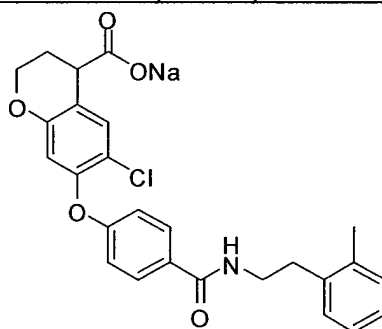
6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato  
 25 de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 17, substituindo (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio por (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio. MS (apci)  $m/z = 548,1$  (M + 2H-Na).

#### Exemplo 20

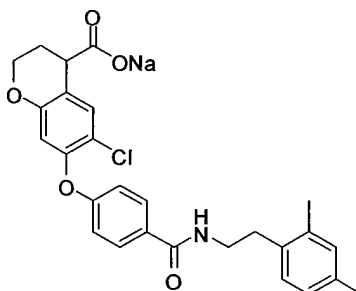
6-cloro-7-(4-(2-metilfenetilcarbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 12, substituindo 2-metilfenetilamina por fenetilamina. MS (apci)  $m/z = 466,0$  (M + 2H-Na).

#### 10 Exemplo 21

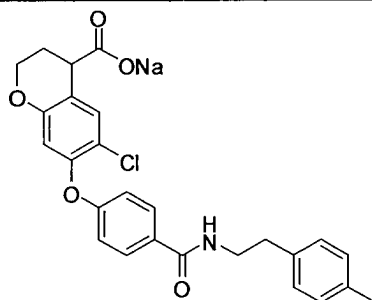
6-cloro-7-(4-(2,4-dimetilfenetilcarbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 12, substituindo 2,4-dimetilfenetilamina por fenetilamina. MS (apci)  $m/z = 480,0$  (M + 2H-Na).

#### 15 Exemplo 22

6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

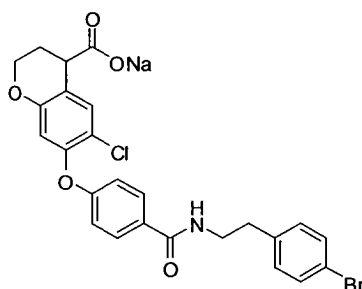
A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (75 mg, 0,20 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (34 mg, 0,22 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionado cloridrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida sólido (47 mg, 0,24 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos, e 4-metilfenetilamina (30 mg, 0,2, mmol) foi adicionada. Após agitação em temperatura ambiente por mais 30 minutos, a mistura foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (5 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (2 mL), em seguida, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila em forma de óleo incolor (96 mg, rendimento: 96%).

Etapa B: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com o método da Etapa B do Exemplo 12, substituindo o 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila obtido por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila. MS (apci) m/z = 494,1 (M + 2H-Na).

Exemplo 23

7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

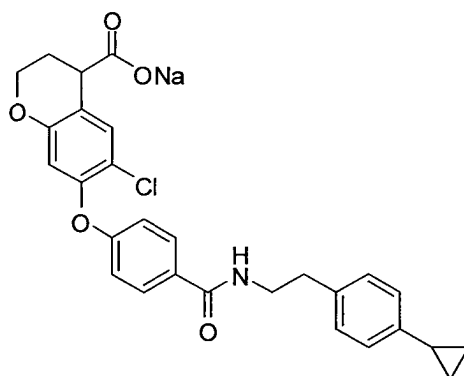
Preparado de acordo com Exemplo 22, etapa A, substituindo 4-bromofenetilamina por 4-metilfenetilamina (2,70 g, rendimento: 95%).

5 Etapa B: Preparo de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio.

Preparado de acordo com o método da Etapa B do Exemplo 12, substituindo 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila. MS (apci)  $m/z = 530,0$  ( $M + 2H - Na$ ).

Exemplo 24

6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



15 Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma suspensão de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (0,56 g, 1,0 mmol) em tolueno (6 mL) agitada em temperatura ambiente, foram adicionados sucessivamente água (0,3 mL), fosfato de potássio (0,64 g, 3,0 mmols), triciclo-hexilfosfina (0,11 g, 0,40 mmol) e ácido ciclopropilborônico (0,17 g, 2,0 mmols). A mistura resul-

tante foi agitada, e um balão de nitrogênio com válvula de purgação de três vias foi unido ao frasco que foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. Acetato de paládio (II) (0,045 g, 0,20 mmol) foi adicionado e, novamente, o frasco foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. A

5 mistura foi agitada em banho de óleo definido para 100°C, sob o balão de nitrogênio por 3 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (25 mL) e água (15 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 70/30 hexanos/acetato de etila, para fornecer 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato

10 de etila em forma de sólido branco (0,24 g, rendimento: 46%).

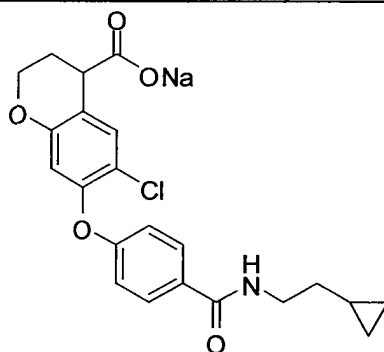
Etapa B: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetil carbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio.

Preparado de acordo com o método da Etapa B do Exemplo 12,

15 substituindo 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila. MS (apci)  $m/z = 492,0$  ( $M + 2H-Na$ ).

Exemplo 25

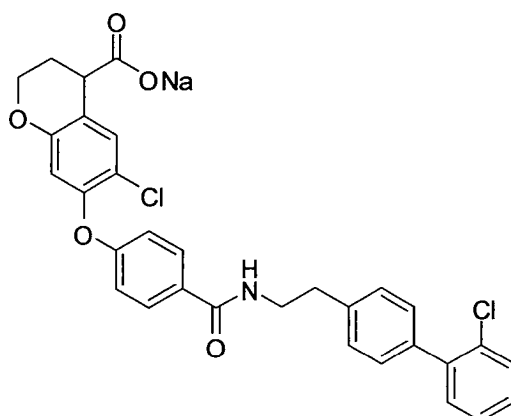
6-cloro-7-(4-(2-ciclopropiletilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



20 Preparado de acordo com o método do Exemplo 22, substituindo 2-ciclopropiletilamina por 4-metilfenetilamina. MS (apci)  $m/z = 416,0$  ( $M + 2H-Na$ ).

Exemplo 26

25 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

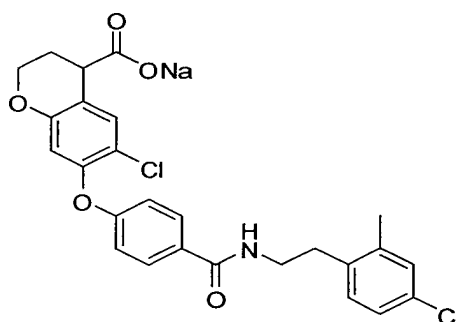
A uma suspensão agitada de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (0,56 g, 1,0 mmol) e ácido 2-clorofenilborônico (0,17 g, 1,1 mmol) em mistura de 1,2-dimetoxietano (4 mL) e metanol (2 mL), foi adicionado fluoreto de cézio (0,30 g, 2,0 mmols), seguido por tetracis(trifenilfosfina) paládio (0) (0,035 g, 0,03 mmol). A mistura resultante foi agitada em banho de óleo definido para 80 °C por 1 hora. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água (20 mL) e extraída com diclorometano (2 x 20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de sódio, em seguida, concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 80/20 hexanos/acetato de etila, para fornecer 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila em forma de óleo marrom-claro (0,35 g, rendimento: 59% ).

Etapa B. Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com o método da Etapa B do Exemplo 12, substituindo 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila. MS (apci)  $m/z = 562,0$  ( $M + 2H-Na$ ).

#### Exemplo 27

6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 4-cloro-2-metil-1-(2-nitrovinil)benzeno:

Uma mistura de 4-cloro-2-metilbenzaldeído (1,56 g, 10,1 mmols), cloridrato de metilamina (0,44 g, 6,5 mmols) e acetato de sódio (0,53 g, 6,5 mmols) em nitrometano (4 mL) foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente por 24 horas. A mistura da reação foi diluída com água (20 mL) e diclorometano (40 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 4-cloro-2-metil-1-(2-nitrovinil)benzeno em forma de sólido marrom-claro (1,87 g, rendimento: 94%).

Etapa B: Preparo de 2-(4-cloro-2-metilfenil)etano-amina:

Uma solução de 4-cloro-2-metil-1-(2-nitrovinil)benzeno (1,83 g, 9,26 mmols) em tetrahidrofurano (40 mL) foi resfriada para 0 °C em banho de gelo, e uma solução de hidreto de alumínio e lítio a 1 M em tetrahidrofurano (37 mL, 37 mmols) foi adicionada, em gotas durante 10 minutos. A mistura resultante foi agitada no banho gelado por 2 horas e 30 minutos, sendo então suprimida na seguinte maneira: água (1,5 mL) foi adicionada em gotas e, após agitação por 5 minutos, hidróxido de sódio a 1 M (1,5 mL) foi adicionado. Após agitação por mais 15 minutos, água (5 mL) foi adicionada e a mistura resultante, agitada em temperatura ambiente por 15 minutos, em seguida, filtrada através a funil de vidro sinterizado de porosidade média. O precipitado coletado foi lavado com acetato de etila (60 mL). O filtrado lavado combinado foi seco com sulfato de sódio e concentrado para fornecer 2-(4-cloro-2-metilfenil)etano-amina em forma de óleo marrom (1,17 g, rendimento: 75%).

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

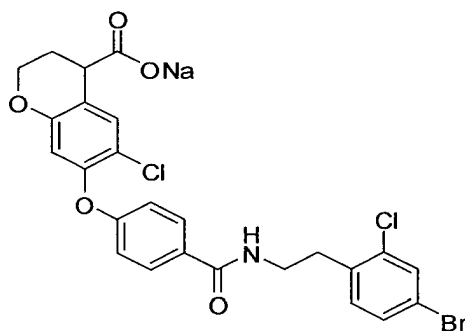
Preparado de acordo com o método do Exemplo 22, substituindo

2-(4-cloro-2-metilfenil)etano-amina por 4-metilfenetilamina. MS (apci)  $m/z$  = 500,1 ( $M + 2H-Na$ ).

### Exemplo 28

#### 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato

5 de sódio



#### Etapa A: Preparo de 4-bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benzeno:

A uma solução agitada de 4-bromo-2-clorotolueno (6,50 mL, 48,7 mmols) e peróxido de benzoíla (0,51 g, 2,1 mmols) em tetracloreto de carbono (80 mL), foi adicionado N-bromossuccinimida (43,3 g, 243 mmols), e a mistura resultante foi agitada e aquecida para refluxo por 15 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e o material insolúvel, removido por filtração e lavado duas vezes com tetracloreto de carbono. O filtrado e lavagens foram combinados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com hexanos, para fornecer 4-bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benzeno em forma de líquido incolor (17,7 g, rendimento: 100%).

#### Etapa B: Preparo de 4-bromo-2-clorobenzaldeído:

Uma solução de 4-bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benzeno (17,7 g, 48,7 mmols) em etanol (25 mL) foi agitada e aquecida para refluxo, e uma solução de nitrato de prata (I) (77,4 g, 456 mmols) em água (55 mL) foi adicionada em gotas durante 20 minutos. A mistura tornou-se amarela e um precipitado de brometo de prata formou-se imediatamente quando da adição. Depois de concluída a adição, a mistura foi agitada em refluxo por mais uma hora. Após resfriada para temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (200 mL) e filtrada para remover material insolúvel. O filtrado foi extraído com clorofórmio (200 mL) e o material insolúvel, lavado com cloro-

fórmio (2 x 200 mL). As três camadas de clorofórmio foram combinadas e lavadas com água (250 mL), secas com sulfato de sódio e concentradas para fornecerem 4-bromo-2-clorobenzaldeído (10,6 g, rendimento: 99%).

Etapa C: Preparo de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrovinil)benzeno.

- 5                   Preparado de acordo com o método da Etapa A do Exemplo 27, substituindo 4-bromo-2-clorobenzaldeído por 4-cloro-2-metilbenzalaldeído.

Etapa D: Preparo de 2-(4-bromo-2-clorofenil)etano-amina:

- A uma suspensão de boro-hidrato de lítio (0,29 g, 13 mmols) em tetrahidrofurano (20 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionado
- 10   clorotrimetilsilano (3,4 mL, 27 mmols), em gotas durante 2 minutos. Após agitação em temperatura ambiente por 20 minutos, gás de argônio foi borbulhado através da mistura por 2 minutos para remover o resto de trimetilsilano que havia se formado. Uma solução de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrovinil)benzeno (0,88 g, 3,4 mmols) em tetrahidrofurano (15 mL) foi adicionada em gotas durante 4 minutos, com agitação, em temperatura ambiente.
- 15   A mistura resultante foi agitada e aquecida para refluxo por 1 hora. A mistura foi resfriada em banho de gelo e cuidadosamente suprimida com metanol (20 mL). O solvente foi evaporado, e o resíduo foi repartido entre hidróxido de potássio a 20% (40 mL) e diclorometano (20 mL). A camada orgânica foi
- 20   seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer 2-(4-bromo-2-clorofenil)etano-amina em forma de óleo amarelo-claro (0,75 g, rendimento: 95% ).

Etapa E: Preparo de 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

- 25                   A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (1,15 g, 3,05 mmols), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,51 g, 3,4 mmols) e 2-(4-bromo-2-clorofenil)etano-amina (0,75 g, 3,2 mmols) em N,N-dimetilformamida (10 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionado cloridrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida sólido (0,70 g, 3,7 mmols). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas, em seguida, diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (100 mL). A adição de
- 30

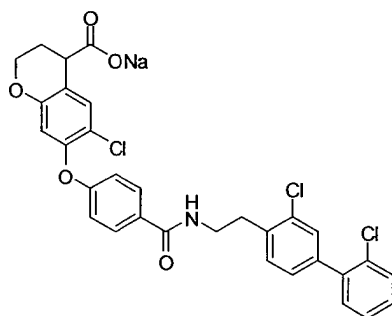
ácido clorídrico a 1 M (20 mL) possibilitou a separação de camadas. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 75/25 hexanos/acetato de etila, para fornecer 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila em forma de sólido esbranquiçado (1,10 g, rendimento: 60% ).

Etapa F: Preparo de 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com a Etapa B do Exemplo 12, substituindo do 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila. MS (apci) m/z = 564,0 (M + 2H-Na).

#### Exemplo 29

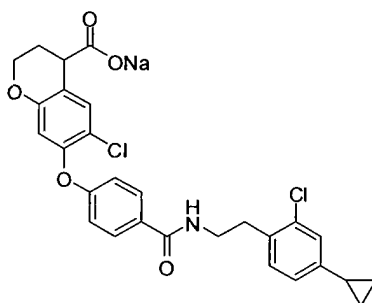
6-cloro-7-(4-(2-(2',3-diclorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 26, substituindo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila. MS (apci) m/z = 596,0 (M + 2H-Na).

#### Exemplo 30

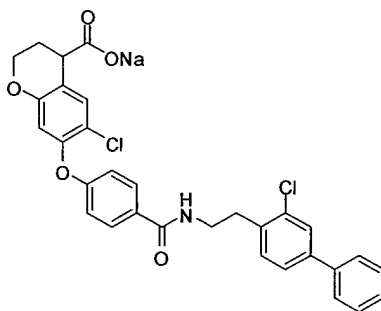
6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 24, substituindo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila. MS (apci)  $m/z = 526,0$  ( $M + 2H-Na$ ).

5 Exemplo 31

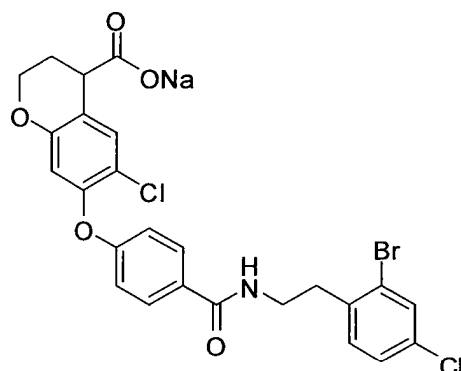
6-cloro-7-(4-(2-(3-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 26, substituindo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila, e substituindo ácido fenilborônico por ácido 2-clorofenilborônico. MS (apci)  $m/z = 562,1$  ( $M + 2H-Na$ ).

Exemplo 32

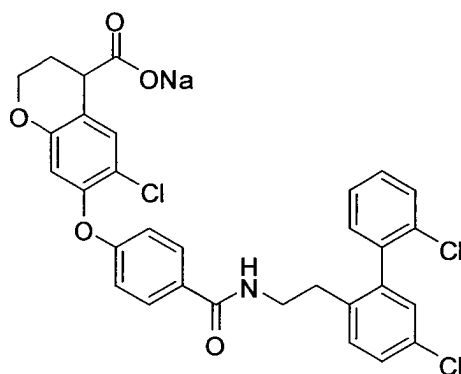
15 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 28, substituindo 2-bromo-4-clorotolueno por 4-bromo-2-clorotolueno. MS (apci)  $m/z = 564,0$  ( $M + 2H-Na$ ).

#### Exemplo 33

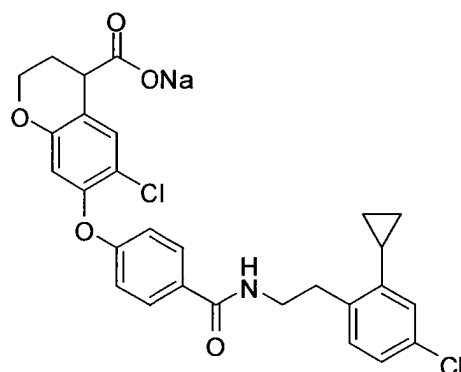
- 5 6-cloro-7-(4-(2-(2',5-diclorobifenil-2-il)etilcarbamoi)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- Preparado de acordo com o método do Exemplo 26, substituindo 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoi)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoi)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila. MS (apci)  $m/z = 596,1$  ( $M + 2H-Na$ ).
- 10

#### Exemplo 34

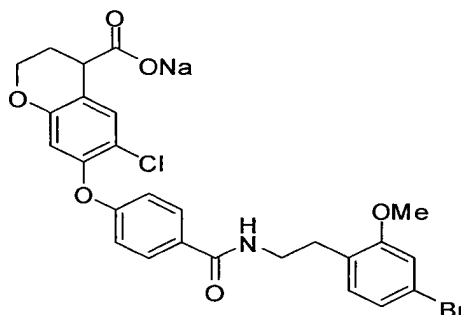
- 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoi)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 24, substituindo 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila. MS (apci)  $m/z = 525,9$  ( $M + 2H-Na$ ).

#### 5 Exemplo 35

7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 4-bromo-2-metoxibenzaldeído:

A uma solução agitada de 4-bromo-2-fluorbenzaldeído (96%,  
 10 3,38 g, 16,0 mmols) em metanol (35 mL) em temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de metóxido de sódio 25% pt em metanol (4,02 mL, 17,6 mmols), e a solução resultante foi agitada e aquecida para refluxo por 2 horas. A solução foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada, e o resíduo foi repartido entre diclorometano (100 mL) e água (50 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 95/5 hexanos/acetato de etila, para fornecer 4-bromo-2-metóxibenzaldeído em forma de sólido branco  
 15 (2,13 g, rendimento: 62%).

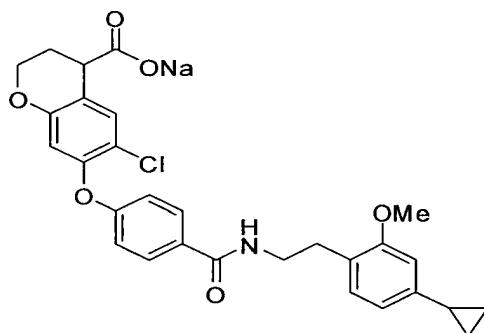
Etapa B: Preparo de 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil) fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio:

20

Preparado de acordo com o método das Etapas C até F do Exemplo 28, substituindo 4-bromo-2-metoxibenzaldeído por 4-cloro-2-metilbenzaldeído. MS (apci)  $m/z = 559,9$  ( $M + 2H-Na$ ).

#### Exemplo 36

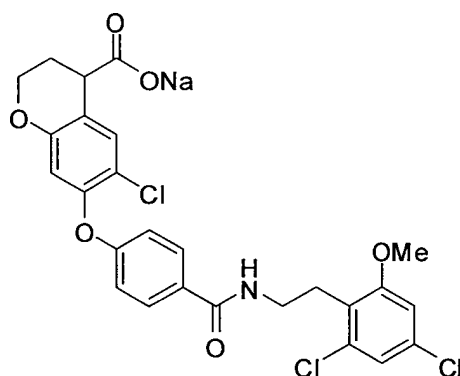
#### 5 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 24, substituindo 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila. MS (apci)  $m/z = 522,0$  ( $M + 2H-Na$ ).

#### Exemplo 37

#### 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



#### Etapa A: Preparo de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldeído:

15 A uma solução de 2,4-dicloro-6-hidroxibenzaldeído (1,85 g, 9,69 mmols) em N,N-dimetilformamida (20 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionado carbonato de potássio sólido (1,47 g, 10,7 mmols), e a mistura amarela resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Iodometano (2,42 mL, 38,7 mmols) foi adicionado, e a mistura resultante foi

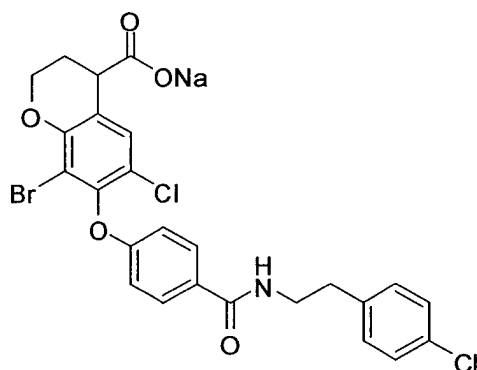
agitada em banho de óleo definido para 50 °C por 30 minutos. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com água (200 mL). Após agitação por 10 minutos, o precipitado formado foi coletado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo para fornecer 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldeído em forma de pó esbranquiçado (1,93 g, rendimento: 97%).

Etapas B. Preparo de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com o método das Etapas C até F do Exemplo 28, substituindo 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldeído por 4-cloro-2-metilbenzaldeído. MS (apci)  $m/z = 549,9$  ( $M + 2H-Na$ ).

Exemplo 38

8-bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapas A: Preparo de 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução de 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila (5,14 g, 20,0 mmols) em ácido acético glacial (50 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionado bromo (1,2 mL, 24 mmols), em seis alíquotas iguais, aguardando 30-60 segundos entre cada adição para a cor do bromo ser liberada. Depois de concluída a adição, a solução foi concentrada, e o resíduo, concentrado de tolueno, em seguida, repartido entre acetato de etila (200 mL) e bissulfeto de sódio 5% (100 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, em seguida, agitada com carvão ativado (2 g) em temperatura ambiente por 20 minutos. O carvão foi removido por filtração através de filtro de microfibras de vidro, sendo o filtrado concentrado para forne-

cer 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila em forma de óleo marrom-claro (6,05 g, rendimento: 90%).

Etapa B: Preparo de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

5                   A uma solução de 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila (4,00 g, 11,9 mmols) e terc-butil 4-flúor-3-nitrobenzoato (3,16 g, 13,1 mmols) em N,N-dimetilformamida (66 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionado carbonato de potássio sólido (2,64 g, 19,1 mmols). A mistura resultante foi agitada em banho de óleo definido para 90  
10   °C por 30 minutos. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e despejada em um funil separador contendo água (600 mL). Clorofórmio (300 mL) foi adicionado, seguido por ácido clorídrico 1 M (100 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 90/10 hexanos/acetato de  
15   etila para fornecer 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila em forma de vidro amarelo-claro (4,33 g, rendimento: 65%).

Etapa C: Preparo de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-8-bromo-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

20                   A uma solução de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (2,00 g, 3,59 mmols) em tetrahidrofurano (15 mL) agitada em temperatura ambiente foi adicionado poeira de zinco (4,70 g, 71,8 mmols), seguido por solução saturada de cloreto de amônio (7.5 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura am-  
25   biente por 1 hora. A mistura foi filtrada através de filtro de microfibras de vidro para remover os sólidos insolúveis de zinco, e os sólidos foram lavados duas vezes com tetrahidrofurano. O filtrado combinado com as lavagens foi concentrado para remover a maior parte do tetrahidrofurano, e o resíduo foi re-partido entre acetato de etila (100 mL) e água (50 mL). A camada orgânica  
30   foi lavado com salmoura (50 mL), em seguida, seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-8-bromo-6-clorocromano-4-carboxilato de etila em forma de vidro marrom-claro

(1.61 g, rendimento: 85%).

Etapas D: Preparo de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

N,N-dimetilformamida (20 mL) foi aquecida em banho de óleo definido para 70 °C. Nitrito de isobutila (0,90 mL, 7,6 mmols) foi adicionado, e a solução resultante agitada a 68 °C foi adicionada a uma solução de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-8-bromo-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (1,6 g, 6,0 mmols) em N,N-dimetilformamida (6 mL), em gotas durante 5 minutos. A solução resultante foi agitada a 70 °C por 30 minutos. A solução vermelha resultante foi resfriada para temperatura ambiente e repartida entre água (600 mL) e acetato de etila (50 mL). A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 1 M (10 mL) e salmoura (10 mL), em seguida, seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 95/5 até 85/15 hexanos/acetato de etila, para fornecer 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila em forma de óleo laranja (0,27 g, rendimento: 17%).

Etapas E: Preparo de ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico:

A uma solução de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (0,26 g, 0,51 mmols) em diclorometano (5 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionado ácido trifluoracético (5 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A solução foi concentrada e o sólido residual vítreo foi redissolvido em acetato de etila (2 mL). Hexanos (10 mL) foram adicionados e, após mistura por poucos minutos, o produto solidificou. A mistura foi concentrada para fornecer ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico em forma de pó marrom (0,23 g, rendimento: 99%).

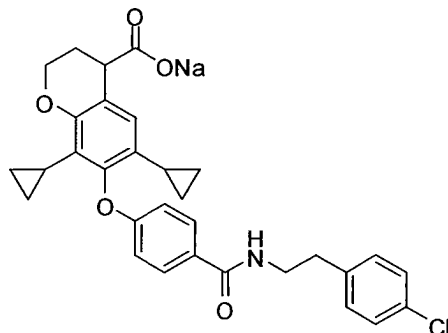
Etapas F: Preparo de 8-bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com o método do Exemplo 12, substituindo ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico por ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico e substituindo 2-(4-

clorofenil)etano-amina por fenetilamina. MS (apci)  $m/z = 564,0$  ( $M + 2H-Na$ ).

### Exemplo 39

#### 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6,8-diciclopropilcromano-4-carboxilato de sódio



#### 5 Etapa A: Preparo de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6,8-diciclopropilcromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (Exemplo 38, Etapa B; 0,56 g, 1,0 mmol) em xilenos (6 mL), foram adicionados sucessivamente água (0,3 mL), fosfato de potássio (1,27 g, 6,0 mmols), triciclo-hexilfosfina (0,11 g, 0,40 mmol) e ácido ciclopropilborônico (0,34 g, 4,0 mmols). A mistura resultante foi agitada e um balão de nitrogênio com válvula de purgação de três vias foi unido ao frasco que foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. Acetato de paládio (II) (0,045 g, 0,20 mmol) foi adicionado e, novamente, o frasco foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. A mistura foi agitada em banho de óleo definido para 140 °C sob o balão de nitrogênio por 2 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (25 mL) e água (15 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 90/10 hexanos/acetato de etila, para fornecer 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6,8-diciclopropilcromano-4-carboxilato de etila em forma de vidro amarelo-claro (0,24 g, 46%).

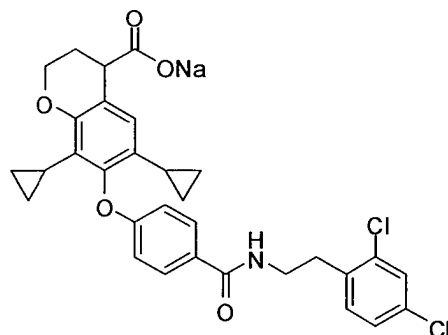
#### Etapa B: Preparo de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6,8-diciclopropilcromano-4-carboxilato de sódio:

25 Preparado de acordo com o método das Etapas C até F do Exemplo 38, substituindo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6,8-

diciclopropilcromano-4-carboxilato de etila por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila. MS (apci)  $m/z = 532,2$  ( $M + 2H-Na$ ).

#### Exemplo 40

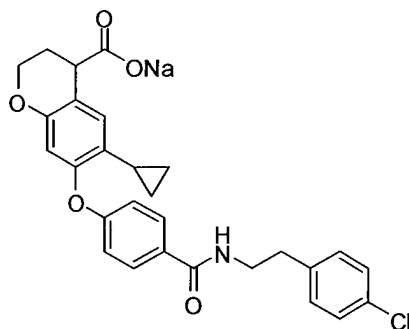
- 5 6,8-diciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 39, substituindo 2-(2,4-diclorofenil)etano-amina por 2-(4-clorofenil)etano-amina. MS (apci)  $m/z = 566,1$  ( $M + 2H-Na$ ).

- 10 Exemplo 41

7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-ciclopropilcromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

- 15 Preparado de acordo com o método da Etapa B do Exemplo 38, substituindo 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila por 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila.

Etapa B: Preparo de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-ciclopropilcromano-4-carboxilato de etila:

- 20 A uma solução agitada de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-

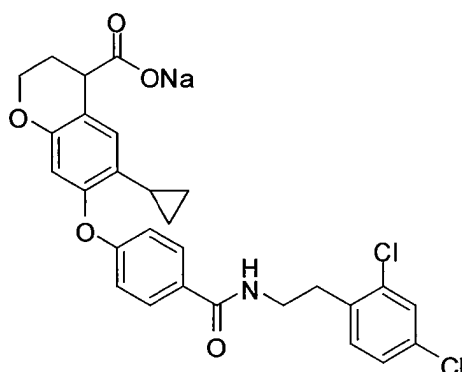
nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (1,38 g, 2,89 mmols) em tolueno (15 mL), foram adicionados sucessivamente água (0,75 mL), fosfato de potássio (3,06 g, 14,4 mmols), triciclo-hexilfosfina (0,32 g, 1,16 mmol) e ácido ciclopropilborônico (0,74 g, 8,7 mmol). A mistura resultante foi agitada e um balão de nitrogênio com válvula de purgação de três vias foi unido ao frasco que foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. Acetato de paládio (II) (0,13 g, 0,58 mmol) foi adicionado e novamente o frasco foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. A mistura foi agitada em banho de óleo definido para 110°C sob o balão de nitrogênio por 16 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (100 mL) e água (50 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 95/5 hexanos/acetato de etila, para fornecer 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-ciclopropilcromano-4-carboxilato de etila em forma de óleo amarelo (0,39 g, 28%).

Etapas C: Preparo de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-ciclopropilcromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com o método das Etapas C até F do Exemplo 38, substituindo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-ciclopropilcromano-4-carboxilato de etila por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila. MS (apci)  $m/z = 492,1$  ( $M + 2H-Na$ ).

#### Exemplo 42

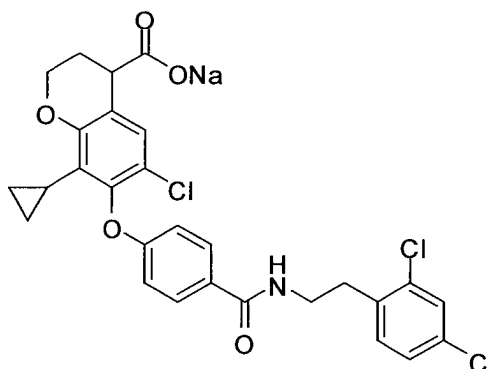
6-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 41, substituindo 2-(2,4-diclorofenil)etano-amina por 2-(4-clorofenil)etano-amina. MS (apci)  $m/z = 526,1$  ( $M + 2H-Na$ ).

#### Exemplo 43

#### 5 6-cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



#### Etapa A: Preparo de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-cloro-8-ciclopropilcromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (0,59 g, 1,05 mmol) em tolueno (6 mL), foram adicionados sucessivamente água (0,3 mL), fosfato de potássio (0,67 g, 3,2 mmols), triciclo-hexilfosfina (0,12 g, 0,42 mmol) e ácido ciclopropilborônico (0,18 g, 2,1 mmols). A mistura resultante foi agitada e um balão de nitrogênio com válvula de purgação de três vias foi unido ao frasco que foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. Acetato de paládio (II) (0,047 g, 0,21 mmol) foi adicionado e novamente o frasco foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. A mistura foi agitada em banho de óleo definido para 100 °C sob o balão de nitrogênio por 1,5 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (25 mL) e água (15 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 85/15 hexanos/acetato de etila, para fornecer 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-cloro-8-ciclopropilcromano-4-carboxilato de etila em forma de óleo amarelo (0,28 g, 51%).

#### 25 Etapa B: Preparo de ácido 4-(6-cloro-8-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)cromano-

7-ilóxi)benzoico:

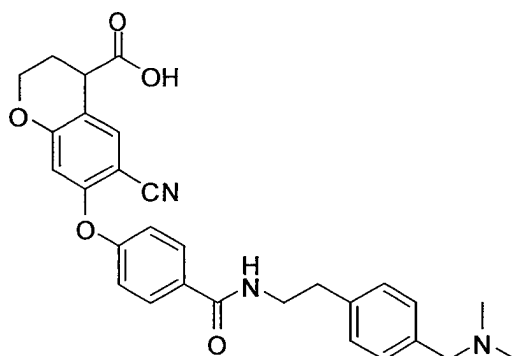
Preparado de acordo com as Etapas C até E do Exemplo 38, substituindo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-cloro-8-ciclopropilcromano-4-carboxilato de etila por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila.

Etapas C: Preparo de 6-cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com as Etapas E e F do Exemplo 28, substituindo ácido 4-(6-cloro-8-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico por ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico e substituindo 2-(2,4-diclorofenil)etano-amina por 2-(4-bromo-2-clorofenil)etano-amina. MS (apci) m/z = 560,1 (M + 2H-Na).

Exemplo 44

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapas A: Preparo de ácido 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzoico:

A uma solução de cloridrato de ácido 4-(2-aminoetil)benzoico (10,0 g, 49,6 mmols) em mistura de terc-butanol (liquefeito, água 7%, 150 mL) e hidróxido de sódio 1 M (150 mL) em temperatura ambiente, foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (13,0 g, 59,5 mmols). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura da reação foi transferida para um funil separador contendo água (250 mL) e lavada com hexanos (2 x 250 mL). A camada aquosa foi acidificada para pH <2 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado formado foi deixado sob agitação por vários minutos, coletado por filtração, lavado com pequena quantidade de água e seco sob vácuo para fornecer ácido 4-(2-(terc-

butoxicarbonilamino)etil)benzoico em forma de pó branco (12,5 g, rendimento: 95%).

Etapa B: Preparo de 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de terc-butila:

A solução a 1M do complexo borano-tetrahidrofurano em tetrahi-  
 5 drofurano (100 mL, 100 mmols) foi adicionada diretamente a ácido (4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzoico sólido (12,4 g, 46,7 mmols). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, cuidadosamente suprimida com água (250 mL) e extraída com acetato de etila (500 mL). A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado (200  
 10 mL) e salmoura (100 mL), seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de terc-butila em forma de óleo amarelo-claro (10,0 g, rendimento: 85%).

Etapa C: Preparo de metanossulfonato de 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzila:

Uma solução de 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de terc-butila  
 15 (2,51 g, 9,99 mmols) e N,N-di-isopropiletilamina (1,9 mL, 11 mmols) em tetrahidrofurano (50 mL) foi agitada e resfriada em banho de gelo. Cloreto de metanossulfonila (0,85 mL, 11 mmols) foi adicionado em várias alíquotas, e a agitação prosseguiu no banho por 50 minutos. A mistura da reação foi  
 20 transferida para um funil separador contendo acetato de etila (200 mL) e salmoura (200 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer metanossulfonato de 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzila em forma de sólido branco mole. (3,29 g, rendimento: 100%).

25 Etapa D: Preparo de 4-((dimetilamino)metil) fenetilcarbamato de terc-butila:

A uma suspensão agitada de metanossulfonato de 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzila (0,33 g, 1,0 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (0,19 mL, 1,1 mmol) em tetrahidrofurano (50 mL), foi adicionada uma solução de dimetilamina 2 M em tetrahidrofurano (5,0 mL, 10  
 30 mmol). A mistura resultante foi agitada em banho de óleo definido para 60 °C por 6 horas. A solução foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi repartido entre acetato de etila (20 mL) e água (10 mL). A

camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 99/1 até 98/2 de clorofórmio/(90/10 metanol/hidróxido de amônio concentrado), para fornecer 4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamato de terc-butila em forma de óleo incolor (0,15 g, rendimento: 54%).

Etapa E: Preparo de dicloridrato de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etano-amina:

A uma solução de 4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamato de terc-butila (0,14 g, 0,50 mmol) in dioxano (1 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionado uma solução de cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (4 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, em seguida, concentrada para fornecer dicloridrato de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etano-amina em forma de sólido branco (0,12 g, rendimento: 98%).

Etapa F: Preparo de 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de metila:

A uma suspensão de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,10 g, 0,28 mmol), dicloridrato de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etano-amina (0,056 g, 0,31 mmol) e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (0,13 g, 0,34 mmol) em N,N-dimetilformamida (1,4 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,25 mL, 1,4 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 60 minutos, em seguida, repartida entre água (15 mL) e acetato de etila (10 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 90/10 de clorofórmio/(90/10 metanol/hidróxido de amônio concentrado), para fornecer 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de metila em forma de película incolor (0,083 g, rendimento: 57%).

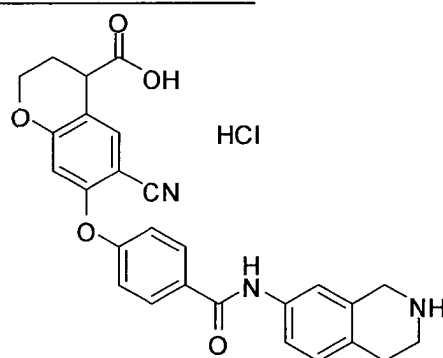
Etapa G: Preparo de ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução de 6-ciano-7-(4-(4-

((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de metila (83 mg, 0,16 mmol) em metanol (1 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio 2 M (0,40 mL, 0,80 mmol). Após agitação em temperatura ambiente por 1 hora, a solução foi concentrada e o sólido residual foi redissolvido em água (5 mL). O pH foi ajustado para 4,5 para precipitar o produto, e clorofórmio (5 mL) foi adicionado. Após agitação da mistura multifásica por poucos minutos, o produto separou em forma de óleo espesso na lateral do frasco. A mistura de clorofórmio/água foi decantada e separada do resíduo seco sob vácuo para fornecer ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico em forma de vidro amarelo-claro (23 mg, rendimento: 28%). MS (apci)  $m/z = 500,1$  ( $M + H$ ).

#### Exemplo 45

Cloridrato de ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



#### Etapa A: Preparo de cloridrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:

Ácido sulfúrico concentrado (70 mL) foi resfriado em banho gelado salgado para 0 °C. 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (96%, 19,6 g, 141 mmols) foi adicionada em gotas em alíquotas durante 35 minutos, com a temperatura permanecendo predominantemente abaixo de 20 °C, porém com breves excursões até no máximo 40 °C. A mistura resultante foi novamente resfriada em banho gelado salgado para 0 °C, sendo nitrato de potássio sólido (15,7 g, 155 mmols) adicionado em alíquotas durante 60 minutos, mantendo a temperatura predominantemente abaixo de 5 °C com breves excursões ocasionais até no máximo 7 °C. Depois de concluída a adição, o banho foi removido e a mistura resultante foi deixada para que se misturasse

durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi adicionada em pequenas alíquotas durante 2 horas a hidróxido de amônio concentrado (200 mL), resfriada inicialmente em banho gelado salgado para -2 °C. A mistura resultante foi diluída com clorofórmio (400 mL) e misturada durante a noite em temperatura ambiente. Hidróxido de amônio concentrado adicional foi acrescentado para levar o pH para próximo de 11. A mistura foi transferida para um funil separador e a camada orgânica, seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer aproximadamente 25 g de óleo vermelho escuro. Este óleo foi redissolvido em etanol (100 mL), e à solução agitada resultante foi adicionado ácido clorídrico concentrado (10 mL). A mistura imediatamente formou um sólido duro. Etanol (100 mL) e ácido clorídrico concentrado (10 mL) foram adicionalmente acrescentados e, após agitação por poucos minutos, o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com etanol e seco ao ar. O precipitado foi aquecido até ferver com metanol (200 mL), e a mistura foi deixada para que resfriasse para temperatura ambiente e em repouso durante a noite. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com metanol e seco sob vácuo para fornecer cloridrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina em forma de sólido esbranquiçado (7,05 g, rendimento: 23%).

20 Etapa B: Preparo de 7-nitro-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila:

A uma suspensão de cloridrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (7,00 g, 32,6 mmols) em diclorometano (150 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionada trietilamina (9,55 mL, 68,5 mmols). À solução resultante foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (7,83 g, 35,9 mmols). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 90 minutos, em seguida, concentrada. O resíduo foi repartido entre acetato de etila (100 mL) e ácido cítrico 1 M (100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer 7-nitro-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila em forma de óleo marrom (9,43 g, rendimento: 104%).

Etapa C: Preparo de 7-amino-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de

terc-butila:

Uma solução de 7-nitro-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila (9,4 g, 34 mmols) em etanol (150 mL) foi tratada com paládio 10% sobre carbono (0,5 g), e a mistura resultante foi hidrogenada em misturador Parr sob pressão inicial de 40 psi por 30 minutos. O catalisador foi removido por filtração através de filtro de microfibras de vidro e o filtrado, concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com gradiente de 75/25 até 70/30 hexanos/acetato de etila, para fornecer 7-amino-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila em forma de óleo amarelo (6,6 g, rendimento: 79%).

Etapa D: Preparo de 7-(4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzamido)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila:

A uma solução de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (86 mg, 0,24 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de 7-aza-1-hidroxibenzotriazol a 0,6 M em N,N-dimetilformamida (0,5 mL, 0,30 mmol), seguido por cloridrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida sólido (51 mg, 0,27 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Uma solução de 7-amino-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila (66 mg, 0,27 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) foi adicionada. A solução resultante foi agitada em banho de óleo definido para 50 °C por 21 horas. A solução foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com água (15 mL). Após agitação por poucos minutos, o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo. Esse sólido bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 50/50 hexanos/acetato de etila, para fornecer 7-(4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzamido)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila em forma de óleo laranja (84 mg, rendimento: 59%).

Etapa E: Preparo de ácido 7-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico:

A uma solução agitada de 7-(4-(6-ciano-4-

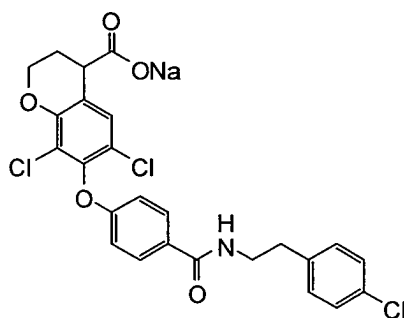
(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzamido)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila (84 mg, 0,14 mmol) em mistura de metanol (1 mL) e tetrahidrofurano (0,5 mL), foi adicionado hidróxido de sódio a 2 M (0,36 mL, 0,72 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, em seguida, concentrada. O resíduo foi repartido entre acetato de etila (10 mL) e ácido clorídrico a 1 M (5 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada para fornecer ácido 7-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico em forma de óleo laranja (40 mg, rendimento: 49%).

Etapa F: Preparo de cloridrato de ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução de ácido 7-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico (40 mg, 0,070 mmol) em dioxano (1 mL) agitada em temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio a 4 M em dioxano (2 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 90 minutos. Algum material escuro separou-se da mistura turva da reação, e o sobrenadante foi concentrado para fornecer cloridrato de ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico em forma de sólido de tom claro (30 mg, rendimento: 84%). MS (apci) m/z = 470,2 (M-Cl).

Exemplo 46

6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 6,8-dicloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila:

A uma mistura de 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila

(Preparo 1) (50 g, 194,79 mmols), di-isobutilamina (2,72 ml, 15,58 mmols) e tolueno (500 ml), foi adicionado  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (16,43 ml, 204,53 mmols) em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 70 °C por 1 hora e, então, lavada com água e solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 X 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (250 mL), secos com  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo. O óleo bruto (~60 g) foi purificado em sílica-gel (Gradiente de EtOAc em hexanos) para obter 48,5 g do composto do título em forma de sólido (86%).

Etapa B: Preparo de 4-flúor-3-nitrobenzoato de terc-butila:

A um vaso de alta pressão de 2 litros, foi adicionado ácido 4-flúor-3-nitrobenzoico (25 g, 135 mmols), dimetilformamida di-t-butilacetal (162 ml, 675 mmols) e tolueno (200 ml). O vaso foi lacrado e aquecido a 100 °C por 20 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, sendo transferida para 100 mL de EtOAc e 100 ml de HCl a 1 N e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com HCl a 1 N, água e salmoura, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada através de filtro vitrificado médio e concentrada. O produto bruto foi purificado em sílica-gel (Gradiente de EtOAc em hexanos) para fornecer 5,1 g do composto do título, obtido em forma de sólido amarelo-claro (16%).

Etapa C: Preparo de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6,8-diclorocromano-4-carboxilato de etila:

Uma mistura de 6,8-dicloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila (35 g, 120,22 mmols), terc-butil 4-flúor-3-nitrobenzoato (31,1 g, 128,93 mmols),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (24,923 g, 180,33 mmols) e 1-metil-2-pirrolidinona (500 mL) foi purgada com argônio (borbulhada) por 15 minutos. A mistura foi aquecida a 80 °C por 4 horas sob atmosfera de argônio. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e despejada em 3 litros de água. O pH foi ajustado para 2 por adição de HCl concentrado (4 X 10 ml). À medida que HCl era adicionado, um sólido se precipitava e foi observado desenvolvimento de gás. A mistura bruta foi filtrada e o sólido, dissolvido em EtOAc (1 litro). A solução de EtOAc foi lavada com uma solução de HCl a 2 N (200 ml), água (2 X 200 ml) e salmoura (200 ml), seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada

para obter 64,1 g do composto do título em forma de sólido escuro (104%).

Etapla D: Preparo de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6,8-diclorocromano-4-carboxilato de etila:

Uma mistura de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenóxi)-6,8-diclorocromano-4-carboxilato de etila (61,593 g, 120,22 mmols), THF (500 ml) e solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500ml) foi purgada com argônio por 10 minutos. Poeira de Zn (78,612 g, 1202,2 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora sob atmosfera de argônio. A reação foi levemente exotérmica. A mistura foi diluída com EtOAc (500 ml) e filtrada. O sólido filtrado foi enxaguado com EtOAc (250 ml). O filtrado foi transferido para um funil separador de 3 litros. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura (250 ml). A camada orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado em sílica-gel (Gradiente de EtOAc em hexanos) para obter 45,6 g do composto do título em forma de óleo (79%).

Etapla E: Preparo de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6,8-diclorocromano-4-carboxilato de etila:

A um frasco de fundo arredondado com quatro gargalos de 2 litros, equipado com termoacoplador, condensador e funil de adição, foram adicionados DMF (200 ml) e nitrito de isobutila (30,8 ml, 260 mmols). A mistura foi aquecida a 70 °C. À mistura pré-aquecida, foi adicionada uma solução de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6,8-diclorocromano-4-carboxilato de etila (50,2 g, 104 mmols) em DMF (200 ml) sobre um período de 15 minutos. A reação foi ligeiramente exotérmica, e desenvolvimento de gás foi observado. A mistura foi agitada a 70 °C por 1,5 horas e resfriada para temperatura ambiente. A mistura foi transferida para um funil separador contendo 2 litros de água e foi extraída com EtOAc (500 ml, 2 X 250 ml). Os extratos combinados foram lavados com água (500 ml, 2 X 250 ml) e salmoura (250 ml), secos com  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado em sílica-gel (Gradiente de EtOAc em hexanos) para obter 45,1 g do composto do título em forma de óleo muito viscoso (93%).

Etapla F: Preparo de 4-(6,8-dicloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico:

7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenóxi)-6,8-diclorocromano-4-carboxilato de etila (45,1 g, 96,5 mmols) foi dissolvido em diclorometano (500 ml). Ácido trifluoracético (100 ml) foi adicionado lentamente à solução. A mistura foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. A mistura bruta foi concentra-

5 da e o resíduo, dissolvido em EtOAc (500 ml). A solução de EtOAc foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 X 100 ml) e salmoura (250 ml), seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para fornecer 40,3 g do composto do título em forma de sólido marrom-claro (102%).

Etapa G: Preparo de 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

10

Ácido 4-(6,8-dicloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (22,96 g, 55,832 mmols) foi dissolvido em diclorometano (200 ml) e DMF (0,2 ml). Cloreto de oxalila (8,6 ml, 98,585 mmols) foi adicionado lentamente sobre um período de 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura bruta

15 foi concentrada sob pressão reduzida. Diclorometano seco (200 ml) foi adicionado e a mistura foi resfriada em banho de gelo. 2-(4-Clorofenil)etilamina (8,5413 ml, 61,415 mmols) e di-isopropiletilamina (11,701 ml, 66,999 mmols) foram adicionados em sequência à mistura. A mistura foi agitada em banho de gelo por 10 minutos e aquecida para temperatura ambiente. A mistura

20 bruta foi lavada com HCl a 1 N (100 ml), água (2 X 50 ml) e salmoura (50 ml), seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada através de papel GF e concentrada para fornecer 30,1 g de um sólido marrom-claro após secagem sob alto vácuo 2 horas. O sólido bruto foi recristalizado com EtOAc – hexanos quentes, fornecendo 26,8 g do composto do título em forma de sólido marrom-claro (87%).

Etapa H: Preparo de ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico:

25

6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (26,8 g, 48,83 mmols) foi dissolvido em EtOH 200 Proof (50 ml) - THF (170 ml). Uma solução de NaOH 6N (12,21 ml, 73,25 mmols)

30 foi adicionada à mistura em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente e transferida para um funil separador. Uma solução de HCL a 1 N (97,66 ml, 97,66 mmols) foi adicionada ao funil sepa-

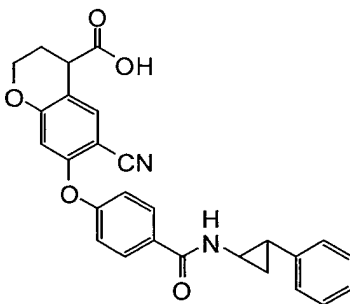
rador, e EtOAc (100 ml) foi adicionado. A mistura foi mexida e submetida à separada em camadas. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura (100 ml), seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada, fornecendo 28 g de sólido espumoso marrom após secagem sob alto vácuo. O sólido bruto foi recristalizado com THF – hexanos para fornecer 22,8 g do composto do título em forma de sólido branco (89%).

Etapa I: Preparo de 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico (22,78 g, 43,26 mmols) foi dissolvido em THF (100 ml), e solução de NaOMe 0,5M em MeOH (86,52 ml, 43,26 mmols) foi adicionada em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 1 hora e concentrada. Um sólido marrom-claro muito espesso foi obtido. O sólido bruto foi tratado com EtOH – hexanos e filtrado para fornecer 23,4 g do composto do título em forma de sólido branco (99%). MS (apci)  $m/z = 520,1$  ( $M + 2H - Na$ ).

#### Exemplo 47

Ácido 7-(4-((2-Fenilciclopropil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil) fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

A uma solução de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 2) (21,8 mg, 0,0617 mmol) em diclorometano (1 ml) com uma gota de DMF, foi adicionado cloreto de oxalila (2M em diclorometano) (0,0370 ml, 0,0740 mmol). Foi observado desenvolvimento de gás. A mistura foi agitada por 0,5 hora em temperatura ambiente. Trietilamina (0,0430 ml, 0,3085 mmol) e 2-fenilciclopropanamina, hemissulfato (28,11 mg, 0,1542 mmol) foram adicionados em sequência à mistura. A mistura foi agi-

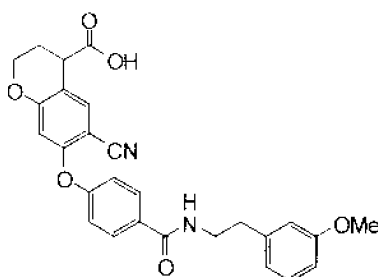
tada por 17 horas em temperatura ambiente. A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (MeOH em gradiente de diclorometano) para fornecer 25,9 mg do composto do título em forma de película fina (90%).

Etapa B: Preparo de ácido 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico:

7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (25,9 mg, 0,0553 mmol) foi dissolvido em THF (1,5 ml), e uma solução monohidratada de LiOH 1M-em água (0,111 ml, 0,111 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente. Algumas gotas de ácido trifluoracético foram adicionadas à mistura e esta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano com ácido acético 1%) para fornecer 7,7 mg do composto do título em forma de película fina (30%). MS (apci) m/z = 453.0 (M-H).

#### Exemplo 48

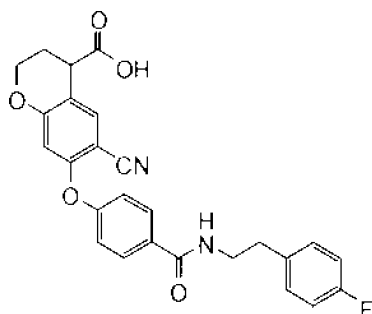
15 Ácido 7-(4-((3-metoxifenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado de acordo com Exemplo 47, substituindo 3-metoxifenetilamina por 2-fenilciclopropanamina na etapa A para fornecer 9,3 mg do composto do título (72%). MS (apci) m/z – 470,9 (M - H).

#### 20 Exemplo 49

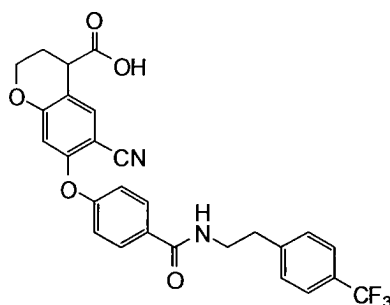
Ácido 7-(4-((4-fluorfenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado de acordo com Exemplo 47, substituindo 4-fluorfenetilamina por 2-fenilciclopropianamina na Etapa A para fornecer 8,7 mg do composto do título (70%). MS (apci)  $m/z = 458,7$  (M-H).

Exemplo 50

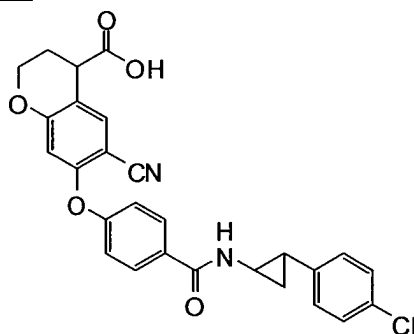
- 5 Ácido 7-(4-((4-(trifluormetil)fenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado de acordo com Exemplo 47, substituindo 4-trifluormetil-fenetilamina por 2-fenilciclopropianamina na Etapa A para fornecer 5,0 mg do composto do título (47%).

- 10 Exemplo 51

- Ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 2-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxilato de etila:

- 15 A uma mistura de 4-cloroestireno (1,20 ml, 10,0 mmols),  $Rh_2(OAc)_4$  (0,221 g, 0,500 mmol) e tolueno (20 ml), foi adicionado diazoacetato (1,09 ml, 10,50 mmols). Foi observado desenvolvimento de gás. A mistura foi aquecida a 80 °C por 1 hora e purificada em sílica-gel (gradiente de EtOAc em hexanos) para fornecer 0,216 g do composto do título em forma de óleo (9%).

- 20 Etapa B: Preparo de ácido 2-(4-clorofenil)ciclopropano-carboxílico:

2-(4-clorofenil)-ciclopropanocarboxilato de etila (0,210 g, 0,935

mmol) foi colocado em um frasco de 50 ml e dissolvido em EtOH (5 ml). NaOMe em MeOH (25%, 0,808 g, 3,74 mmols) foi adicionado à mistura. A mistura foi aquecida por 17 horas sob refluxo e, então, concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (10 ml), e solução de LiOH-H<sub>2</sub>O 1 M (3,74 ml, 3,74 mmols) foi adicionada. O metanol foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (10 ml) e lavado com EtOAc (10 ml). A camada aquosa foi acidificada com HCl a 1 N (10 ml) para pH 1, e um sólido se precipitou da solução. A mistura foi extraída com EtOAc (3 X 10 ml) e os extratos combinados foram secos com MgSO<sub>4</sub>, filtrados e concentrados para fornecer 181 mg do composto do título em forma de sólido (98%). O sólido bruto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa C: Preparo de 2-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butila:

Uma mistura de ácido 2-(4-clorofenil)ciclopropano-carboxílico (100 mg, 0,509 mmol), difenilfosforil azida (0,1209 ml, 0,559 mmol), trietilamina (0,106 ml, 0,763 mmol) e t-BuOH (2 ml) foi aquecida a 90 °C sob atmosfera de nitrogênio por 17 horas. A mistura foi concentrada, diluída com EtOAc (20 ml) e lavada com solução saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml). A camada de EtOAc foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada, concentrada e seca sob alto vácuo por 17 horas para fornecer 300 mg de um sólido marrom-claro. O sólido bruto foi purificado em sílica-gel (gradiente de EtOAc em hexanos) fornecendo 64,7 mg do composto do título em forma de sólido (47,5%).

Etapa D: Preparo de cloridrato de 2-(4-clorofenil)ciclopropanamina:

2-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butila (51,9 mg, 0,1938 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 ml), e uma solução de HCl a 4 M em dioxano (0,4846 ml, 1,938 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente, durante as quais um sólido branco se precipitou da solução. A mistura bruta foi concentrada e retomada com EtOAc (2 X 10 ml). O sólido fino residual foi seco sob alto vácuo fornecendo 39,2 mg do composto do título em forma de sólido (99%).

Etapa E: Preparo de 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil) carbamoi)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

Uma mistura de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-

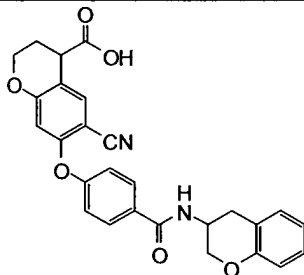
ilóxi)benzoico (Preparo 2) (0,041 g, 0,116 mmol), cloridrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodi-imida (0,0245 g, 0,128 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,0195 g, 0,128 mmol) e 1,2-dicloroetano (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora. Uma mistura de cloridrato de 2-(4-clorofenil)ciclopropanamina (0,0261 g, 0,128 mmol) e trietilamina (0,0809 ml, 0,580 mmol) em 1,2-dicloroetano (1 ml) foi adicionada para ativar o ácido da mistura. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura bruta foi diretamente purificada em sílica-gel (gradiente de EtOAc em hexanos) para fornecer 50,7 mg do composto do título em forma de película fina (87%).

Etapa F: Preparo de ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil) fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico:

7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (50,7 mg, 0,101 mmol) foi dissolvido em THF (3 ml). Uma solução de LiOH-H<sub>2</sub>O a 1 M (0,202 ml, 0,202 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente. HCl (4M em dioxano) (0,0756 ml, 0,302 mmol) foi adicionado à mistura. A solução foi agitada por mais 30 minutos e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano com ácido acético a 1%) para fornecer 47 mg do composto do título em forma de sólido (95%). MS (apci) m/z = 486,7 (M-H).

Exemplo 52

Ácido 7-(4-(cromano-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 7-(4-(cromano-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

Uma mistura de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 2) (0,0308 g, 0,0871 mmol), cloridrato de 1-(3-

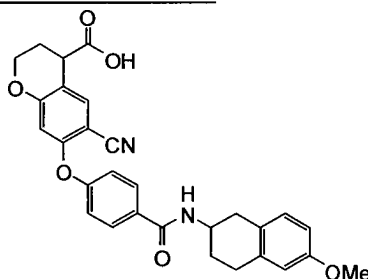
(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodi-imida (0,01838 g, 0,0958 mmol), mono-hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,0146 g, 0,095 mmol) e 1,2-dicloroetano (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. Uma mistura de cloridrato de cromano-3-amina (0,01780 g, 0,09589 mmol), trietilamina (0,06075 ml, 0,435 mmol) e 1,2-dicloroetano (1 ml) foi adicionada para o ácido ativado e a mistura foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente. A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano) para fornecer 27,6 mg do composto do título em forma de película de espuma (65%)

10 Etapa B: Preparo de ácido 7-(4-(cromano-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico:

7-(4-(cromano-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (27,6 mg, 0,0570 mmol) foi dissolvido em THF (3 ml), e uma solução a 1 M solução de LiOH-H<sub>2</sub>O (114 µL, 0,114 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente. A mistura foi suprimida com HCl a 4 M em dioxano (42,7 µL, 0,171 mmol). A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano com ácido acético a 1%) para fornecer 21,2 mg do composto do título em forma de sólido branco (79%). MS (apci) m/z = 471,0 (M + H).

20 Exemplo 53

Ácido 6-ciano-7-(4-(6-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 7-(4-((6-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

25 De ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)-cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 2) (0,0297 g, 0,0841 mmol), cloridrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodi-imida (0,0177 g, 0,0925 mmol), mono-hidrato de 1-

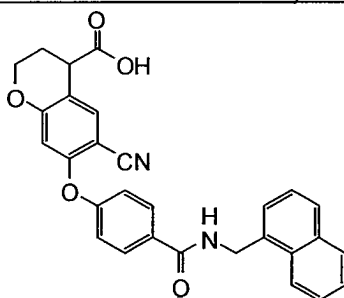
hidroxibenzotriazol (0,0142 g, 0,0925 mmol) e 1,2-dicloroetano (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. Uma mistura de cloridrato de cromano-6-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (0,0197 g, 0,0924 mmol), trietilamina (0,0585 ml, 0,4203 mmol) e 1,2-dicloroetano (1 ml), foi adicionada ao ácido ativado, e a mistura foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente. A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano) para fornecer 29,5 mg do composto do título em forma de película de espuma (69%)

Etapa B: Preparo de ácido 6-ciano-7-(4-(6-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenóxi)-cromano-4-carboxílico:

7-(4-((6-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato (29,5 mg, 0,0576 mmol) foi dissolvido em THF (3 ml), e uma solução a 1 M de LiOH-H<sub>2</sub>O (115 µl, 0,115 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente. A mistura foi suprimida com HCl a 4M em dioxano (43,2 µL, 0,173 mmol). A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano com ácido acético a 1%) para fornecer 28,9 mg do composto do título em forma de película fina (100%). MS (apci) m/z = 499,1 (M+H).

#### Exemplo 54

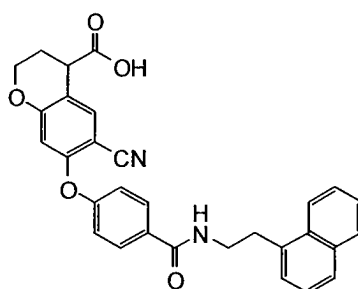
Ácido 6-Ciano-7-(4-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com Exemplo 53, substituindo naftalen-1-ilmetano-amina por cloridrato de cromano-6-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina na Etapa A para fornecer 22,9 mg do composto do título em forma de película fina (92%). MS (apci) m/z = 476,8 (M-H).

#### Exemplo 55

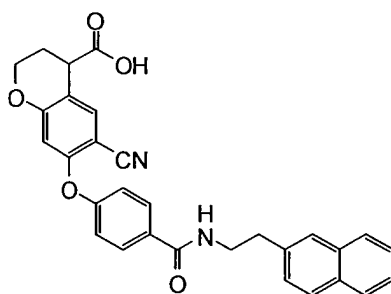
Ácido 6-Ciano-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com exemplo 53, substituindo 2-(naftalen-1-il)etano-amina para cloridrato de cromano-6-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina na etapa A para fornecer 24,1 mg do composto do título em forma de película fina (86%). MS (apci)  $m/z = 490,9$  (M-H).

#### 5 Exemplo 56

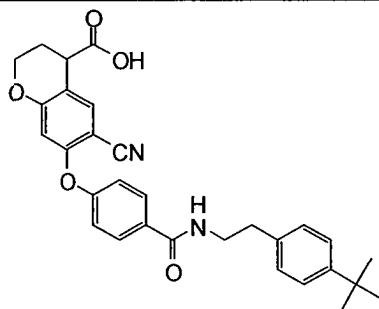
Ácido 6-Ciano-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoi)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com exemplo 53, substituindo 2-(naftalen-2-il)etano-amina para cloridrato de cromano-6-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina na etapa A para fornecer 8,4 mg do composto do título em forma de película fina (49%). MS (apci)  $m/z = 490,9$  (M-H).

#### Exemplo 57

Ácido 7-(4-(4-terc-Butilfenetilcarbamoi)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico

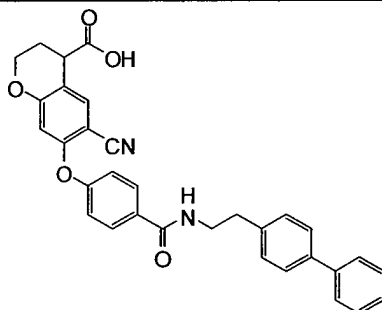


Preparado de acordo com exemplo 53, substituindo 2-(4-terc-butilfenil)etano-amina para cloridrato de cromano-6-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina na etapa A para fornecer 18 mg do composto do título

em forma de película fina (77%). MS (apci)  $m/z = 499.1$  (M-H).

#### Exemplo 58

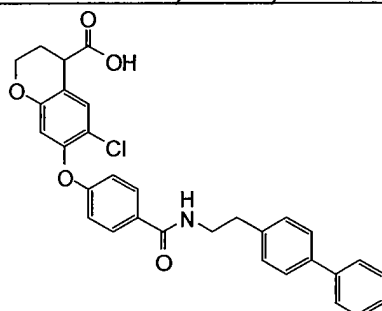
##### Ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico



- Preparado de acordo com exemplo 53, substituindo 2-(Bifenil-4-il)etano-amina para cloridrato de cromano-6-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina na etapa A para fornecer 32,5 mg do composto do título em forma de sólido branco (90%). MS (apci)  $m/z = 519,1$  (M+H).

#### Exemplo 59

##### Ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico



- Preparo de 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

- A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (50 mg, 0,133 mmol) em diclorometano (1 ml) e uma gota de DMF, foi adicionado cloreto de oxalila (diclorometano a 2M) (72,985  $\mu\text{L}$ , 0,145 mmol) em temperatura ambiente. Foi observado desenvolvimento de gás. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. 2-(Bifenil-4-il)etano-amina (27,488 mg, 0,139 mmol) e trietilamina (36,992  $\mu\text{L}$ , 0,265 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano) para fornecer 62,5 mg do composto do título em forma de sólido (85%).

Etapa B: Preparo de ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico:

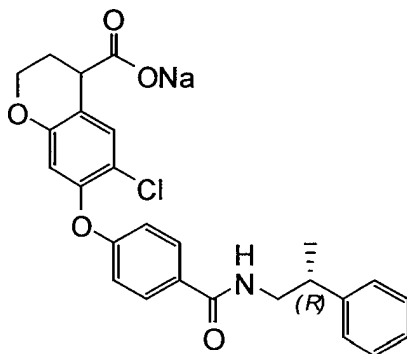
7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato de etila (62,5 mg, 0,1124 mmol) foi dissolvido em THF (1 ml), e  
 5 solução a 1 M de LiOH-H<sub>2</sub>O (224,8 µL, 0,2248 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada por 3 dias em temperatura ambiente. A mistura foi suprimida com solução de HCl a 1M (400 µL, 0,400 mmol). A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano com ácido acético 1%) para fornecer 48,8 mg do composto do título em forma de sólido branco  
 10 (82%).

Etapa C: Preparo de 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil) fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio:

Preparo de 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil) fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio: ácido 7-(4-(2-(Bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico (42 mg, 0,07955 mmol)  
 15 foi dissolvido em MeOH-THF (1 ml-1 ml). Uma solução a 0,5 M de NaOMe em MeOH (159,1 µl, 0,0795 mmol) foi adicionada e a mistura, agitada por poucos minutos. A mistura bruta foi concentrada e retomada com EtOAc e diclorometano para fornece 44,6 mg do composto do título em forma de sólido  
 20 branco (102%). MS (apci) m/z = 528,1 (M+2H-Na).

Exemplo 60

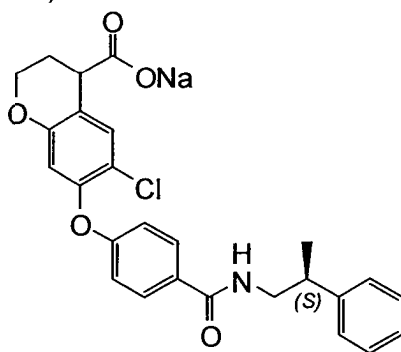
6-cloro-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 59, substituindo (R)-2-fenilpropan-1-amina para 2-(Bifenil-4-il)etano-amina na etapa A para fornecer 78,1 mg do composto do título em forma de sólido branco (99%). <sup>1</sup>H

25

RMN (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  8,42 (t, J = 5,9Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 3,08 – 3,03 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).



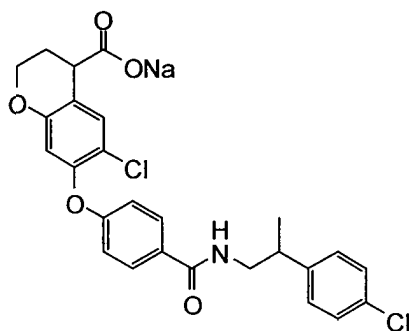
#### Exemplo 61

##### 6-cloro-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

Preparado de acordo com exemplo 59, substituindo (S)-2-fenilpropan-1-amina para 2-(bifenil-4-il)etano-amina na etapa A para fornecer 79,7 mg do composto do título em forma de sólido branco (97%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  8,42 (t, J = 5,9Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 3,08 – 3,03 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

#### Exemplo 62

##### 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



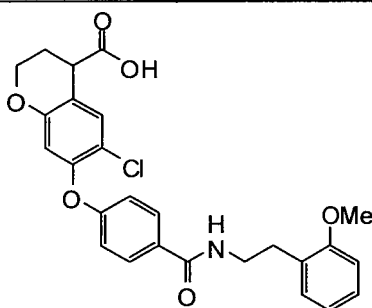
20

Preparado de acordo com exemplo 59, substituindo sal de p-

Cloro- $\beta$ -metil-fenetilamina-HCl para 2-(Bifenil-4-il)etano-amina na etapa A para fornecer 92,3 mg do composto do título em forma de sólido branco (101%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  8,41 (t,  $J = 5,9\text{Hz}$ , 1H), 7,78 – 7,74 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 3,21 – 3,16 (m, 1H), 3,09 – 3,03 (m, 1H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,21 (d,  $J = 7,0\text{ Hz}$ , 3H).

#### Exemplo 63

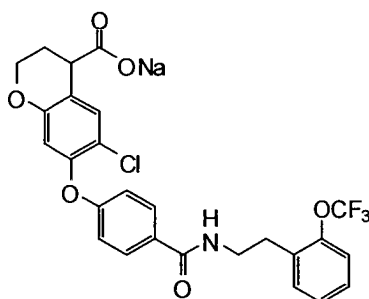
##### 6-cloro-7-(4-(2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 59, substituindo 2-metoxifenetilamina para 2-(Bifenil-4-il)etano-amina na etapa A para fornecer 38,8 mg do composto do título em forma de sólido branco (107%). MS (apci)  $m/z = 482,0$  ( $M+2\text{H}-\text{Na}$ ).

#### Exemplo 64

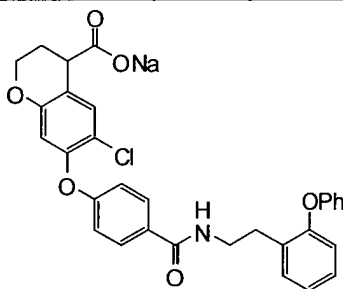
6-cloro-7-(4-(2-(trifluormetóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 59, substituindo 2-(trifluormetóxi) fenetilamina para 2-(Bifenil-4-il)etano-amina na etapa A para fornecer 46 mg do composto do título em forma de sólido branco (101%). MS (apci)  $m/z = 536,1$  ( $M+2\text{H}-\text{Na}$ ).

#### Exemplo 65

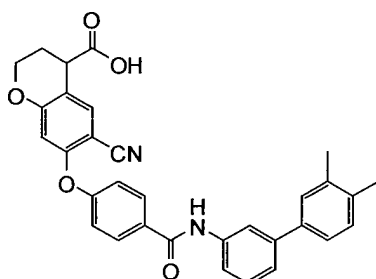
6-cloro-7-(4-(2-fenoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 59, substituindo 2-fenoxifenetilamina para 2-(Bifenil-4-il)etano-amina na etapa A para fornecer 48,3 mg do composto do título em forma de sólido branco (111%). MS (apci)  
 5 m/z = 544,0 (M+2H-Na).

Exemplo 66

Ácido 6-Ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de metila:

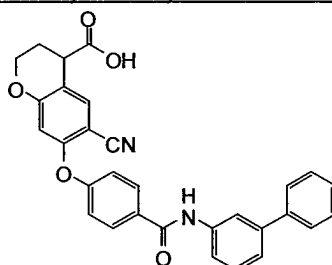
Uma mistura de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 2) (50 mg, 0,1415 mmol), cloridrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (32,55 mg, 0,170 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monoidratado (26,01 mg, 0,170 mmol) e 1,2-dicloroetano  
 15 (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. À mistura foi adicionado cloridrato de 3',4'-dimetilbifenil-3-amina (39,69 mg, 0,170 mmol) e trietilamina (98,62 µl, 0,707 mmol), e a mistura foi agitada por 2 dias em temperatura ambiente. A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de EtOAc em hexanos) para fornecer 36 mg do composto do título em forma  
 20 de película fina (48%).

Etapa B: Preparo de ácido 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

Metil

6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-

ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato (36 mg, 0,06759 mmol) foi dissolvi-  
do em THF (2 ml), e solução a 1 M de LiOH-H<sub>2</sub>O (135,2 µL, 0,135 mmol) foi  
adicionada. A mistura foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente e  
foi suprimido com HCl a 4M em dioxano (50,70 µL, 0,203 mmol). A mistura  
bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano com  
ácido acético 1%) para fornecer 31 mg do composto do título em forma de  
película fina (90%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

Exemplo 6710 Ácido 7-(4-(Bifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico

Etapas A: Preparo de 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-  
carboxilato de metila:

A uma solução de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 2) (50 mg, 0,142 mmol) e uma gota de DMF em di-  
clorometano (2 ml), foi adicionado cloreto de oxalila (diclorometano a 2M)  
(84,91 µL, 0,170 mmol) em temperatura ambiente. Foi observado desenvol-  
vimento de gás. A mistura foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente.  
Bifenil-3-amina (28,74 mg, 0,170 mmol) em diclorometano (1 ml) e trietilami-  
na (59,172 µL, 0,424 mmol) foram adicionadas ao ácido ativado. A mistura  
foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A mistura bruta foi purifica-  
da em sílica-gel (gradiente de EtOAc em hexanos) para fornecer 55,6 mg do  
composto do título em forma de película fina (78%).

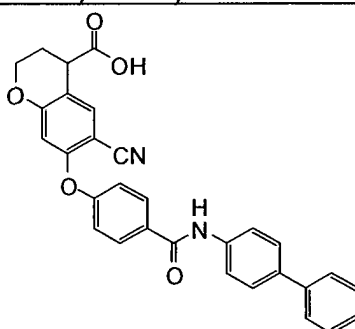
Etapas B: Preparo de ácido 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-  
4-carboxílico:

25 A uma solução de metil 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato (55,6 mg, 0,1102 mmol) em THF (2 ml). foi adi-  
cionado solução a 1M de LiOH-H<sub>2</sub>O (220,4 µl, 0,2204 mmol). A mistura foi

agitada por 1 hora em temperatura ambiente e suprimida com HCl 4M em dioxano (82,65 µl, 0,331 mmol). A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano com ácido acético 1%) para fornecer 40,4 mg do composto do título em forma de película fina (75%). MS (apci) m/z = 491,1 (M+H).

#### Exemplo 68

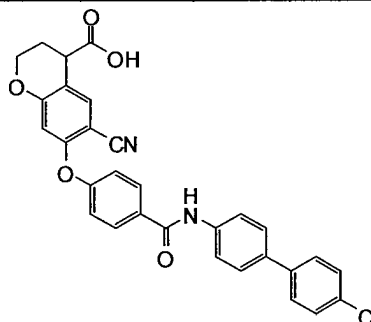
##### Ácido 7-(4-(bifenil-4-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com exemplo 67, substituindo bifenil-4-amina para bifenil-3-amina para fornecer 41,3 mg do composto do título em forma de sólido branco (88%). MS (apci) m/z = 489,3 (M-H).

#### Exemplo 69

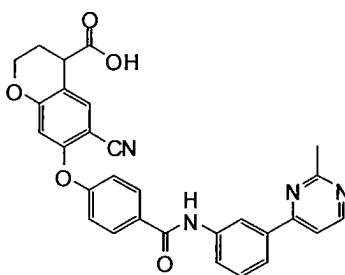
##### Ácido 7-(4-(4'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com exemplo 67, substituindo 4'-Clorobifenil-4-amina para bifenil-3-amina para fornecer 40,1 mg do composto do título em forma de sólido branco (90%). MS (apci) m/z = 522,8 (M-H).

#### Exemplo 70

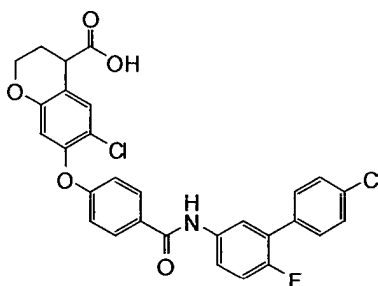
##### Ácido 6-Ciano-7-(4-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com exemplo 67, substituindo 3-(2-metilpirimidin-4-il)anilina para bifenil-3-amina para fornecer 51,5 mg do composto do título em forma de sólido branco (90%). MS (apci)  $m/z$  = 507,3 (M+H).

#### 5 Exemplo 71

Ácido 6-Cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de etil 7-(4-(3-bromo-4-fluorfenilcarbamoil) fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato:

- 10                   Ácido 4-(6-Cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (0,214 g, 0,569 mmol) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (2 ml) e uma gota de DMF foi adicionado. À mistura, foi adicionado cloreto de oxalila (diclorometano a 2M) (0,313 ml, 0,626 mmol). Foi observado desenvolvimento de gás. A mistura foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. A solução de 3-bromo-4-fluoranilina (0,113 g, 0,597 mmol) e trietilamina (0,158 ml, 1,138 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionada à solução ácida de cloreto. A mistura foi agitada por 0,5 horas e a mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de EtOAc em hexanos) para fornecer 0,2656 g do composto do título em forma de sólido branco (85%).

- 20 Etapa B: Preparo de etil 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxilato:

Uma mistura de etil 7-(4-(3-bromo-4-fluorfenilcarbamoil)fenóxi)-

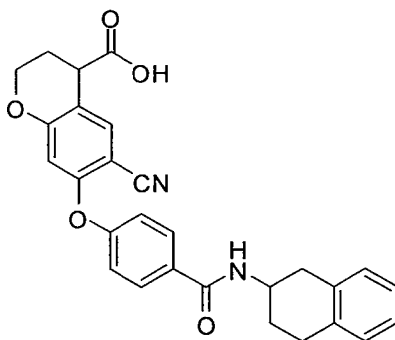
6-clorocromano-4-carboxilato (54,8 mg, 0,0998 mmol), ácido 4-clorofenilborônico (20,299 mg, 0,129 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31,75 mg, 0,299 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (5,769 mg, 0,0049 mmol), água (0,1 ml) e tolueno (1 ml) em um frasco-ampola, foi purgada com argônio por alguns minutos e aquecida por 17 horas a 125°C. A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de EtOAc em hexanos) para fornecer 41,4 mg do composto do título em forma de sólido espumoso (71%).

Etapa C: Preparo de ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

Uma mistura de etil 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)-cromano-4-carboxilato (41,4 mg, 0,07133 mmol), solução de LiOH-H<sub>2</sub>O a 1M (142,7 µL, 0,1427 mmol) e THF (1 ml) foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente. A mistura foi suprimida com HCl a 1M (214,0 µL, 0,2140 mmol). A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano com ácido acético 1%) para fornecer 32,9 mg do composto do título em forma de sólido branco (83%). MS (apci) m/z = 552,1 (M+H).

Exemplo 72

Ácido 6-Ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de metil 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato:

Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 2) (10 mg, 0,028 mmol) foi diluído com DCM (500 µL), seguido pela adição de cloreto de oxalila em DCM (2M) (0,017 ml, 0,034 mmol) e 1 gota de DMF. Após agitação por 30 minutos, 1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamina

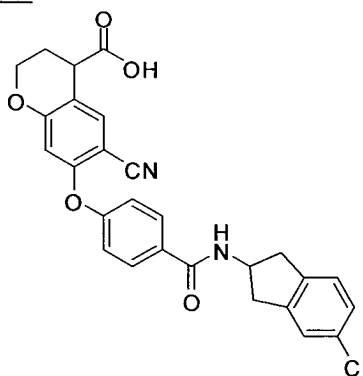
(8,3 mg, 0,057 mmol) e DIEA (0,020 mL, 0,11 mmol) foram adicionados. Após agitação por 2 horas, a reação foi carregada diretamente em cartucho 12i Biotage e eluída com acetato de etila 5%/hexanos para acetato de etila 100%, para gerar metil 7-(4-((1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)carbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato (10 mg, rendimento: 73%).

Etapla B: Preparo de ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

7-(4-((1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)carbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato de metila (10 mg, 0,021 mmol) foi diluído com THF (500  $\mu$ L), seguido pela adição de NaOH (0,12 ml, 0,12 mmol) e metanol (100  $\mu$ L). Após agitação por 1 hora, a reação foi diluída com acetato de etila e HCl a 2 N. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca com  $MgSO_4$ , filtrada e concentrada para gerar ácido 7-(4-((1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)carbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico (3,0 mg, rendimento: 31%). MS (ESI) = 469,0 (M + H).

#### Exemplo 73

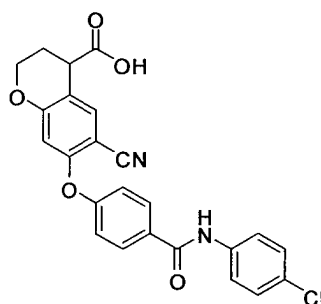
Ácido 7-(4-(5-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do exemplo 72, substituindo 5-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-2-amina para 1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 489,0 (M + H).

#### Exemplo 74

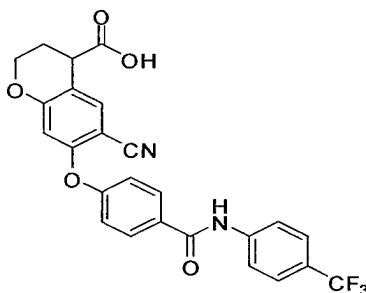
Ácido 7-(4-(4-Clorofenilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do exemplo 72, substituindo 4-cloroanilina para 1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 448,9 (M + H).

Exemplo 75

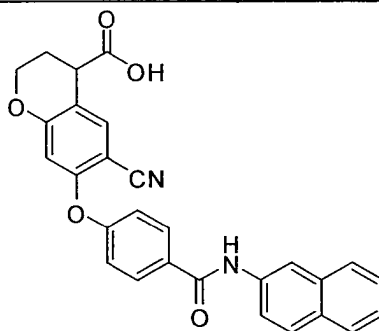
- 5 Ácido 6-ciano-7-(4-(4-(trifluormetil)fenilcarbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do exemplo 72, substituindo 4-(trifluormetil)anilina para 1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 482,9 (M + H).

10 Exemplo 76

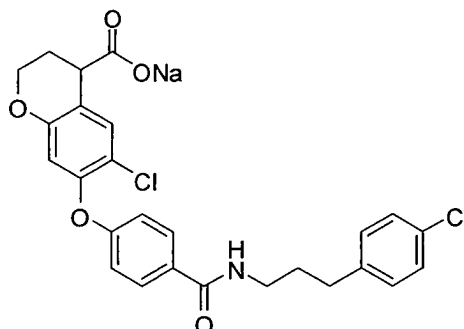
- Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-2-ilcarbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do exemplo 72, substituindo naftalen-2-amina para 1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 464,9 (M + H).

15 Exemplo 77

- 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxilato de

sódio

Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil) propilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

- Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil) cromano-7-ilóxi)benzoico (Pre-  
 5 par 1) (67 mg, 0,18 mmol) foi diluído com DCM (1 mL), seguido pela adição  
 de cloreto de oxalila em DCM (2M) (98 µl, 0,20 mmol) e DMF (1 gota). Após  
 agitação por 10 minutos, 3-(4-clorofenil)propan-1-amina (33 mg, 0,20 mmol)  
 e DIEA (68 µl, 0,39 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada em tem-  
 peratura ambiente por 2 horas. A reação foi carregada diretamente em car-  
 10 tucho 25 Biotage e eluída com acetato de etila 5%/hexanos para acetato de  
 etila 75%/hexanos para gerar etil 6-cloro-7-(4-(3-(4-  
 clorofenil)propilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato (80 mg, 0,15 mmol,  
 rendimento: 85%).

- Etapa B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil) fenó-  
 15 xi)cromano-4-carboxílico:

- Etil 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil) propilcarbamoil)fenóxi)cromano-  
 4-carboxilato (80 mg, 0,15 mmol) foi diluído com THF (1 mL), seguido pela  
 adição de NaOH (757 µL, 0,76 mmol) e etanol (500 µL). Após agitação por 2  
 horas, a reação foi diluída com acetato de etila e HCl a 2 N. As camadas  
 20 foram separadas e a camada orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e con-  
 centrada para gerar ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-  
 clorofenil)propilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (76 mg, 0,15 mmol,  
 rendimento: 100%).

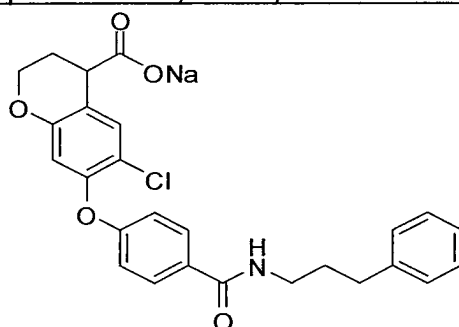
- Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil) propilcarbamo-  
 25 il)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil) propilcarbamo-

il)fenóxi)cromano-4-carboxílico (76 mg, 0,15 mmol) foi diluído com THF (500  $\mu$ L), seguido pela adição de NaOMe (304  $\mu$ l, 0,15 mmol). Após agitação por 2 horas, a reação foi concentrada sob pressão negativa para gerar ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (50 mg, 0.100 mmol, rendimento: 66%). MS (ESI) = 500,2 (M-Na+2H).

#### Exemplo 78

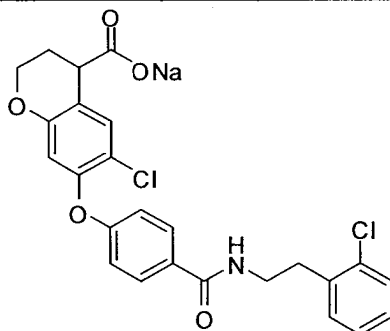
##### 6-cloro-7-(4-(3-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 3-fenilpropan-1-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 466,1 (M-Na+2H).

#### Exemplo 79

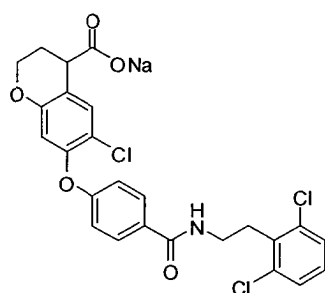
##### 6-cloro-7-(4-(2-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(2-clorofenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 486.1 (M-Na+2H).

#### Exemplo 80

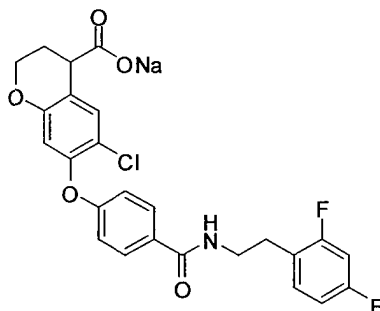
##### 6-cloro-7-(4-(2,6-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(2,6-diclorofenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 520,1 (M-Na+2H).

#### Exemplo 81

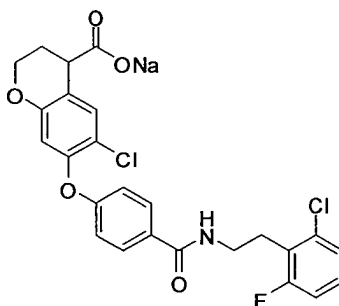
- 5 6-cloro-7-(4-(2,4-difluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(2,4-difluorfenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 488,1 (M-Na+2H).

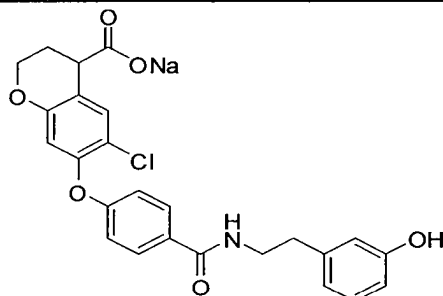
#### 10 Exemplo 82

- 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

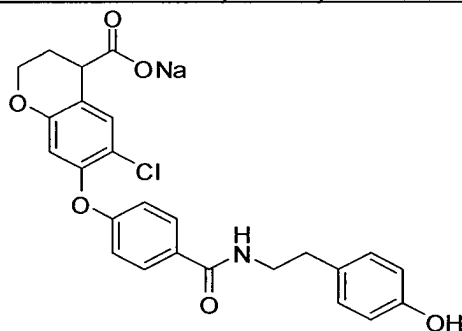


- Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(2-cloro-6-fluorfenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 504,2 (M-Na+2H).

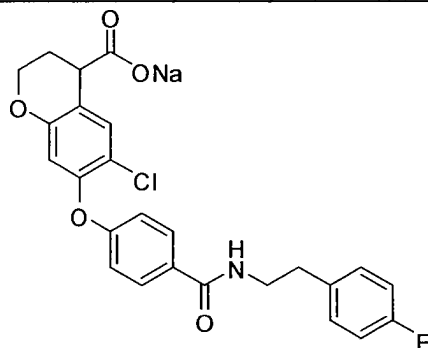
#### Exemplo 83

6-cloro-7-(4-(3-hidroxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 3-(2-aminoetil)fenol para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 468,0 (M-Na+2H).

5 Exemplo 846-cloro-7-(4-(4-hidroxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

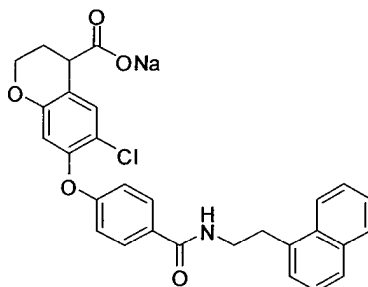
Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 4-(2-aminoetil)fenol para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 468,0 (M-Na+2H).

10 Exemplo 856-cloro-7-(4-(4-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(4-fluorfenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 470,1 (M-Na+2H).

15 Exemplo 86

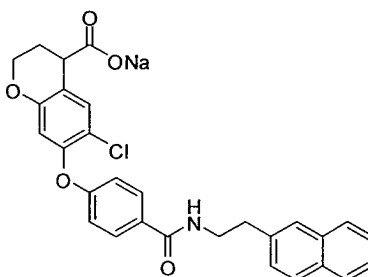
6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(naftalen-1-il)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 502,1 (M-Na+2H).

Exemplo 87

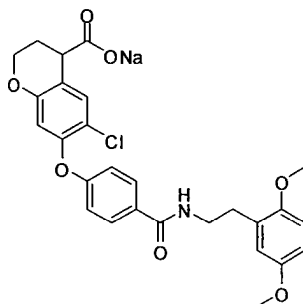
6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(naftalen-2-il)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 502,1 (M-Na+2H).

Exemplo 88

6-cloro-7-(4-(2,5-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

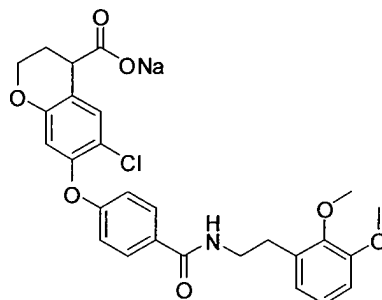


Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(2,5-dimetoxifenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS

(ESI) = 512,0 (M-Na+2H).

Exemplo 89

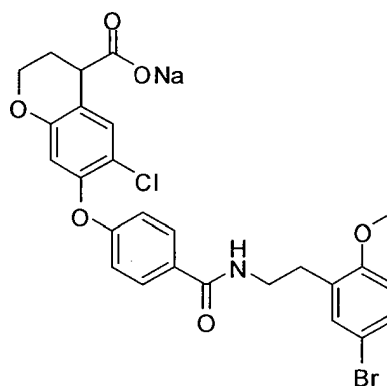
6-cloro-7-(4-(2,3-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- 5 Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(2,3-dimetóxfenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 512,0 (M-Na+2H).

Exemplo 90

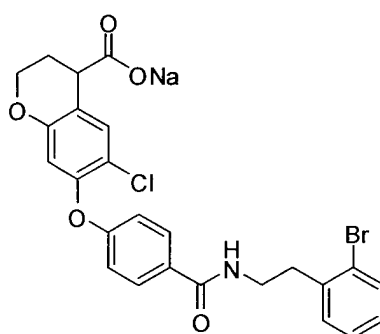
7-(4-(5-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio



- 10 Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(5-bromo-2-metóxfenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 562,0 (M-Na+2H).

Exemplo 91

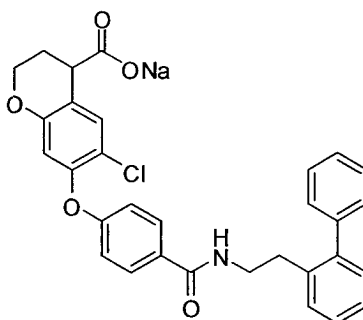
- 15 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(2-bromofenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 530,0 (M-Na+2H).

#### Exemplo 92

- 5 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

- 10 Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (200 mg, 0,531 mmol) foi diluído com DCM (3 mL), seguido pela adição de cloreto de oxalila em DCM (2M) (292 µl, 0,84 mmol) e DMF (1 gota). Após agitação por 20 minutos, 2-(2-bromofenil)etano-amina (117 mg, 0,584 mmol) e DIEA (203 µl, 1,17 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A reação foi carregada diretamente
- 15 em cartucho 25 Biotage e eluída com acetato de etila 5%/hexanos para acetato de etila 75%/hexanos para gerar etil 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato (268 mg, 0,480 mmol, rendimento 90,3%).

- 20 Etapa B: Preparo de 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (29 mg, 0,052 mmol, rendimento: 79%), ácido fenilborônico (10 mg, 0,086 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21 mg, 0,20 mmol) e Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,7 mg, 0,0066 mmol) foram combinados em um frasco-ampola, diluídos com dioxano (800 µL), purgados com argônio, lacrados e aquecidos a 110°C, sendo agitados por 12 horas. A reação foi deixada em repouso para resfriar, sendo carregada diretamente em cartucho 25 Biotage e eluindo com acetato de etila 5%/hexanos até acetato de etila 70%/hexanos para gerar etil 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato (29 mg, 0,052 mmol, rendimento: 79%).

Etapas C: Preparo de ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico:

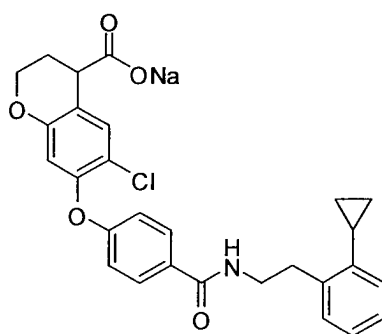
7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (29 mg, 0,052 mmol) foi diluído com THF (1 mL), seguido pela adição de NaOH (261 µL, 0,26 mmol) e etanol (500 µL). Após agitação por 2 horas, a reação foi diluída com acetato de etila e HCl a 2 N. As camadas foram separadas e a camada orgânica, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para gerar ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico (26 mg, 0,049 mmol, rendimento: 94%).

Etapas D: Preparo de 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio:

Ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico (26 mg, 0,049 mmol) foi diluído com THF (500 µL), seguido pela adição de NaOMe (98 µL, 0,049 mmol). Após agitação por 2 horas, a reação foi concentrada e colocada sob alto vácuo por 12 horas para gerar ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico de sódio (15 mg, 0,028 mmol, rendimento: 58%) em forma de espuma branca. MS (ESI) = 528,2 (M-Na+2H).

Exemplo 93

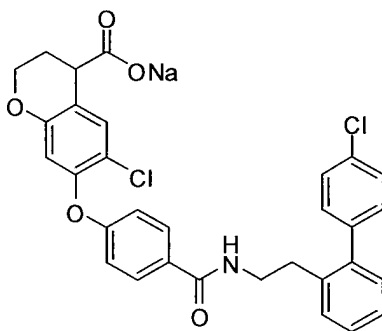
6-cloro-7-(4-(2-(ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do exemplo 92, substituindo ácido fenilborônico na etapa B para ácido ciclopropilborônico. MS (ESI) = 492,0 (M-Na+2H).

#### Exemplo 94

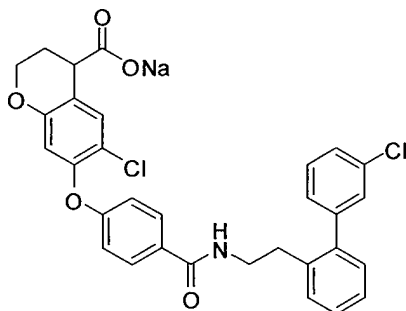
- 5 6-cloro-7-(4-(2-(4'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do exemplo 92, substituindo ácido fenilborônico na etapa B para ácido 4-clorofenilborônico. MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

#### 10 Exemplo 95

- 6-cloro-7-(4-(2-(3'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

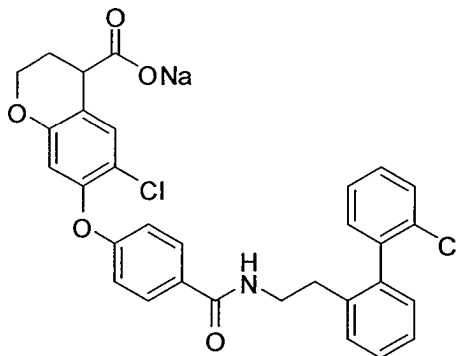


Preparado de acordo com o método do exemplo 92, substituindo ácido fenilborônico na etapa B para ácido 3-clorofenilborônico na etapa B.

MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

Exemplo 96

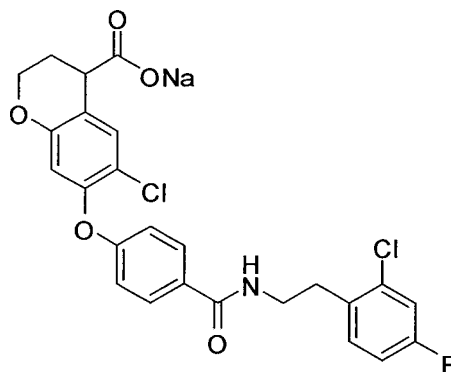
6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- 5 Preparado de acordo com o método do exemplo 92, substituindo ácido fenilborônico na etapa B para 2-clorofenilborônico. MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

Exemplo 97

- 10 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 2-(2-cloro-4-fluorfenil)etano-amina:

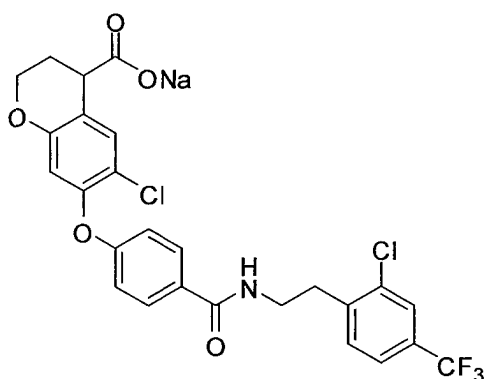
- 2-(2-cloro-4-fluorfenil)acetamida (400 mg, 2,13 mmols) foi diluída com THF (2 mL), colocada sob nitrogênio e resfriada para 0°C. LAH (4264 µL, 4,26 mmols) foi adicionado em gotas e a reação foi refluxida por 3 horas.
- 15 A reação foi resfriada para 0°C e suprimida com 160 µL de água, 160 µL de NaOH 15% e 530 µL de água. Após agitação por 30 minutos, a reação foi filtrada e concentrada. O material foi purificado em coluna 25 Biotage 25, eluindo com NH<sub>4</sub>OH 2%/metanol 10%/DCM para gerar 2-(2-cloro-4-fluorfenil)etano-amina (60 mg, 0,346 mmol, rendimento: 16,2%).

Etapa B: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorfenil carbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(2-cloro-4-fluorfenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 504,1 (M-Na+2H).

Exemplo 98

6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 2-cloro-4-(trifluormetil)benzaldeído:

20 2-Cloro-4-(trifluormetil)benzonitrila (500 mg, 2,43 mmols) foi diluído com tolueno (3 mL), colocado sob nitrogênio e resfriado para -78°C. DIBAL-H (4865 µL, 4,86 mmols) foi adicionado em gotas e a reação foi agitada por 1 hora. A reação foi aquecida para 0°C, sendo adicionado ácido acético (2 mL), seguido por 10 mL de água. Após agitação por 2 horas, a reação foi

15 extraída duas vezes com acetato de etila, lavada com sal de Rochelle, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material foi purificado em cartucho 25 Biotage com gradiente de 100% para 20% de DCM/hexanos para gerar 2-cloro-4-(trifluormetil)benzaldeído (400 mg, 1,92 mmol, rendimento: 78,8%) em forma de óleo claro.

20 Etapa B: Preparo de (E)-2-cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluormetil) benzeno:

2-cloro-4-(trifluormetil)benzaldeído (400 mg, 1,92 mmol) foi diluído com nitrometano (727 µL, 13,4 mmols), seguido pela adição de cloridrato de metilamina (77,7 mg, 1,15 mmol) e acetato de sódio (94,4 mg, 1,15 mmol). Após agitação por 12 horas, a reação foi carregada diretamente em

25 cartucho 25 Biotage e eluída com acetato de etila 5%/hexanos até acetato

de etila 50%/hexanos para gerar (E)-2-cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluormetil)benzeno (160 mg, 0,636 mmol, rendimento: 33,2%).

Etapa C: Preparo de 2-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)etano-amina:

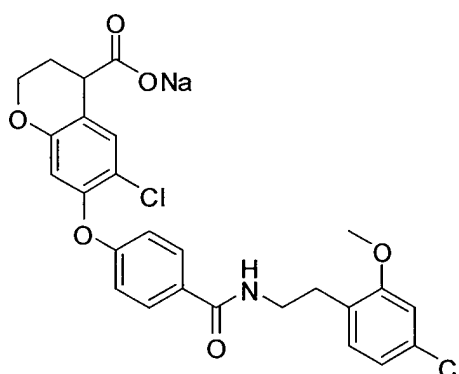
(E)-2-cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluormetil)benzeno (160 mg, 0,636 mmol) foi diluído com THF (1 mL), colocado sob nitrogênio e resfriado para 0°C. LAH (2544 µL, 2,54 mmol) foi adicionado em gotas e a reação foi agitada por 5 horas, aquecendo até a temperatura ambiente. A reação foi resfriada para 0°C e suprimida com 100 µL de água, 100 µL de NaOH 15% e 300 µL de água. Após agitação por 1 hora, acetato de etila e MgSO<sub>4</sub> foram adicionados. A mistura da reação foi filtrada e concentrada para gerar 2-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)etano-amina (60 mg, 0,268 mmol, rendimento: 42,2%).

Etapa D: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluormetil) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 554,1 (M-Na+2H).

Exemplo 99

6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 4-cloro-2-metoxibenzaldeído:

4-cloro-2-fluorbenzaldeído (300 mg, 1,89 mmol) foi diluído com NaOMe (3784 µL, 1,89 mmol) (solução em metanol), aquecido para 50°C e agitado por 3 horas. A reação foi concentrada para metade e carregada diretamente em cartucho 25 Biotage, eluindo com acetato de etila 5%/hexanos

para gerar 4-cloro-2-metoxibenzaldeído (250 mg, 1,47 mmol, rendimento: 77,5%).

Etapa B: Preparo de (E)-4-cloro-2-metóxi-1-(2-nitrovinil)benzeno:

4-cloro-2-metoxibenzaldeído (250 mg, 1,47 mmol) foi diluído com  
 5 nitrometano (556  $\mu$ L, 10,3 mmols), seguido pela adição de cloridrato de metilamina (59,4 mg, 0,879 mmol) e acetato de sódio (72,1 mg, 0,879 mmol). Após agitação por 12 horas, a reação foi carregada diretamente em cartucho 25 Biotage e eluída com 5% acetato de etila/hexanos para gerar (E)-4-cloro-2-metóxi-1-(2-nitrovinil)benzeno (245 mg, 1,15 mmol, rendimento: 78,3%).

10 Etapa C: Preparo de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etano-amina:

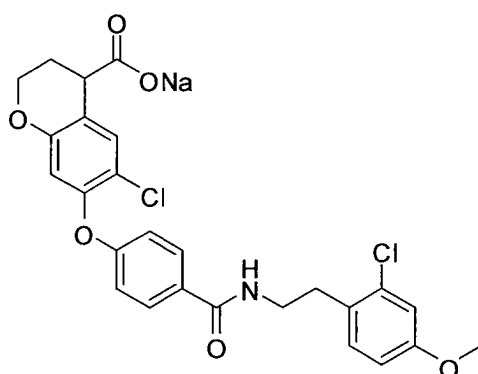
(E)-4-cloro-2-metóxi-1-(2-nitrovinil)benzeno (245 mg, 1,15 mmol) foi diluído com THF (1 mL), colocado sob nitrogênio e resfriado para 0°C. LAH (4588  $\mu$ L, 4,59 mmols) foi adicionado em gotas e a reação foi agitada por 5 horas, aquecendo até a temperatura ambiente. A reação foi resfriada  
 15 para 0°C e suprimida com 174  $\mu$ L de água, 174  $\mu$ L de NaOH 15% e 522  $\mu$ L de água. Após agitação por 1 hora, acetato de etila e  $MgSO_4$  foram adicionados. A mistura da reação foi filtrada e concentrada para gerar 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etano-amina (160 mg, 0,862 mmol, rendimento: 75,1%).

20 Etapa D: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetil carbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com o método do exemplo 77, substituindo 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etano-amina para 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 515,9 (M-Na+2H).

Exemplo 100

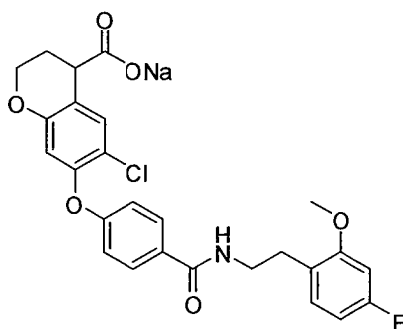
25 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 99, substituindo 2-cloro-4-fluorbenzaldeído para 4-cloro-2-fluorbenzaldeído na etapa A. MS (ESI) = 515,9 (M-Na+2H).

#### Exemplo 101

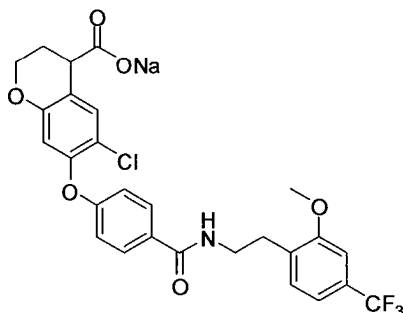
- 5 6-cloro-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 99, substituindo 2,4-difluorbenzaldeído para 4-cloro-2-fluorbenzaldeído na etapa A. MS (ESI) = 500,1 (M-Na+2H).

#### 10 Exemplo 102

- 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

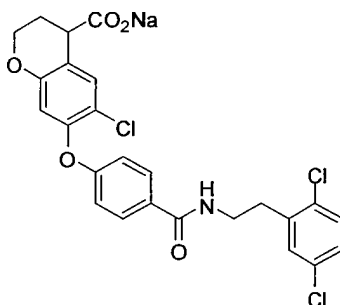


Preparado de acordo com exemplo 99, substituindo 2-flúor-4-(trifluormetil)benzaldeído para 4-cloro-2-fluorbenzaldeído na etapa A. MS

(ESI) = 550,0 (M-Na+2H).

Exemplo 103

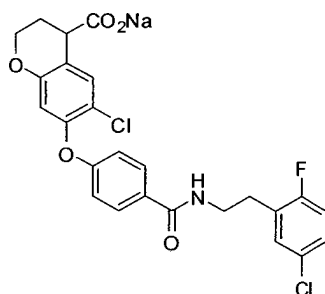
6-cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- 5 Preparado de acordo com o método do exemplo 72, substituindo 2,5-diclorofenetil amina para 1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-amina. MS (apci) m/z = 520 (M+2H-Na).

Exemplo 104

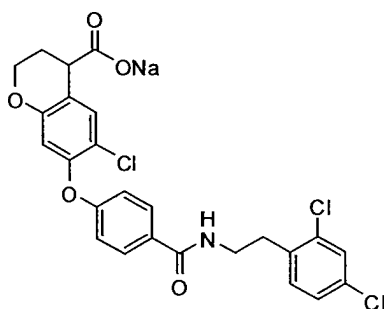
- 10 6-cloro-7-(4-(5-cloro-2-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do exemplo 72, substituindo 5-cloro-2-fluorfenetil amina para 1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-amina. MS (apci) m/z = 502 (M+2H-Na).

Exemplo 105

- 15 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico foi dissolvido em 700 mL de diclorometano contendo 8 gotas de DMF e resfriado para 5°C. Cloreto de oxalila (31 mL, 355 mmols) foi adicionado, em gotas, em forma de solução em 10 mL de diclorometano durante 20 minutos, mantendo-se a temperatura da reação entre 8 e 11°C. Após agitação em temperatura ambiente por 20 horas, a solução foi resfriada para 0°C, sendo adicionado em gotas 2,4-diclorofenetil amina (55 mL, 365 mmols) em forma de solução em 20 mL de diclorometano durante 20 minutos, mantendo-se a temperatura da reação abaixo de 10°C. À pasta líquida creme espessa resultante, foi adicionado di-isopropil etil amina (70 mL, 402 mmols) em gotas durante 20 minutos, mantendo-se a temperatura da reação abaixo de 10°C. Após 3 horas em temperatura ambiente, a mistura da reação foi diluída com 2 L de diclorometano e lavada em sequência com três alíquotas de 500 mL de HCl a 1 N, duas alíquotas de 500 mL de água e duas alíquotas de 500 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada, fornecendo 178 g de etil 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato bruto. O material bruto foi transformado em pasta líquida em acetato de etila quente, resfriado para temperatura ambiente e os sólidos foram coletados e lavados com acetato de etila 20% em hexanos. Os sólidos brancos foram secos sob alto vácuo para fornecer etil 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetil-carbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato (145 g, rendimento: 80%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68(d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,12 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,21 - 4,29 (m, 4H), 3,67 - 3,75 (m, 3H), 3,05 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,30 - 2,35 (m, 1H), 2,05 - 2,14 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil) fenóxi)-cromano-4-carboxílico:

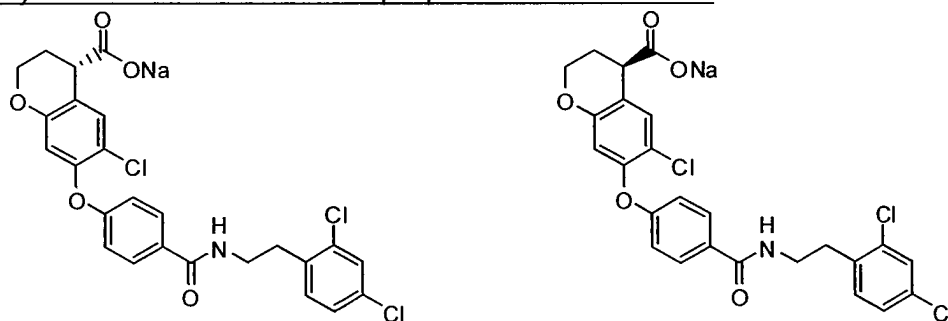
6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil) fenóxi)-cromano-4-carboxilato de etila (220 g, 401 mmols) foi dissolvido em 1,8 L de uma mistu-

ra 2:1 de THF:EtOH. À solução, foi adicionado NaOH 4 N (150 mL, 600 mmols) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada até ser formado um resíduo sólido, diluída com 1 L de água, sendo adicionado HCl a 1 N (700 mL, 700 mmols). Os sólidos brancos resultantes foram coletados por filtração e lavados com 2 L de água. Os sólidos brancos foram secos sob alto vácuo para fornecer ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxílico (207 g, rendimento: 99%). MS (apci)  $m/z = 520$  (M-H).

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio: Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)-cromano-4-carboxílico (4,50 g, 8,64 mmols) foi dissolvido em 25 mL de MeOH e resfriado para 0°C. Uma solução a 0,5 M de metóxido de sódio em metanol (17,3 mL, 8,64 mmols) foi então adicionada e o banho de resfriamento, removido. Após agitação em temperatura ambiente por 1 hora, a solução foi concentrada até ser formado um resíduo. O resíduo foi misturado com 50 mL de hexanos e agitados por 1 hora. Os precipitados resultantes foram coletados por filtração e secos sob alto vácuo para fornecer o composto do título. O tratamento com hexanos foi repetido e o pó branco resultante foi seco sob alto vácuo a 65°C para fornecer 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (4,7 g, rendimento: 100%). MS (apci)  $m/z = 518$  (M+2H-Na).

#### Exemplo 106

Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxílico e preparo de sal de sódio



Etapa A: Separação de enantiômeros de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)-cromano-4-ácido carboxílico:

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)-cromano-4-carboxílico (exemplo 105; 200 g) foi dissolvido em etanol (21 mg/mL). A resolução do material foi obtida por cromatografia com fluido supercrítico em coluna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) e eluição com etanol 35%/dióxido de carbono a 10MPa (100 bar), utilizando injeção de 3 mL e vazão de 140 mL/min. A coleta de frações contendo o pico 2 e a remoção de substâncias voláteis forneceram o Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxílico (100 g, rendimento: 50%). MS (apci) m/z = 520 (M-H). Rotação óptica:  $[\alpha]^{25}_D = -14^\circ$  (c = 1,00, MeOH).

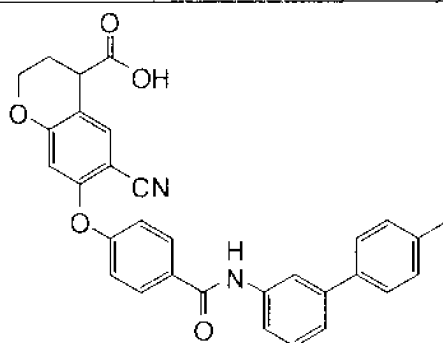
Etapa B: Preparo de sal de sódio do Enantiômero 2 de 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxilato:

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxílico (pico 2, 32,4 g, 57,9 mmols) foi dissolvido em 300 mL de MeOH, resfriado para 0°C, e metóxido de sódio (0,50 M em MeOH) (116 mL, 58 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até a formação de um resíduo sólido. O resíduo foi agitado com 800 mL de hexanos por 20 minutos e os sólidos foram coletados por filtração e lavados com excesso de hexanos. O sólido branco foi seco sob alto vácuo em temperatura de 60 a 65°C por 3 horas para fornecer o sal de sódio do pico 2, Enantiômero 2 de 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)cromano-4-carboxilato (31,4 g, rendimento: 99%). MS (apci) m/z = 522 (M+2H-Na).

Durante a separação quiral descrita na etapa A, o pico 1 foi isolado para fornecer o Enantiômero 1 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% como medida com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmico. O sal de sódio do Enantiômero 1 foi então preparado como descrito na etapa B. MS (apci, neg) m/z 520 (M-H). O sal de sódio do Enantiômero 1 demonstrou ser menos ativo do que o sal de sódio de Enantiômero 2 quando testado em um ensaio descrito no exemplo A.

Exemplo 107

Ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de metila:

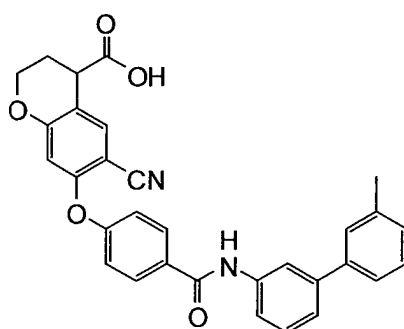
Em um frasco-ampola foram colocados metil 6-ciano-7-(4-(3-iodofenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato (Preparo 3) (56 mg, 0,1010 mmol), ácido p-tolilborônico (17,855 mg, 0,1313 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32,121 mg, 0,3030 mmol), tolueno (1 ml) e água (0,1 ml). A mistura foi desgaseificada com argônio por alguns minutos. Tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (5,836 mg, 0,005 mmol) foi adicionado e o frasco-ampola foi lacrado. A mistura foi agitada a 100°C por 24 horas. A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de EtOAc em hexanos) para fornecer 33,1 mg do composto do título em forma de sólido espumoso (63%).

Etapa B: Preparo de ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

Uma mistura de 7-(4-(4'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato de metila (33 mg, 0,063 mmol), solução a 1 M de LiOH-H<sub>2</sub>O (127,3 µl, 0,127 mmol) e THF (1,5 ml) foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente. A mistura foi suprimida com HCl a 4 M em dioxano (47,73 µL, 0,190 mmol). A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano com ácido acético 1%) para fornecer 29,8 mg do composto do título em forma de sólido branco (93%). MS (apci) m/z = 505,1 (M+H).

Exemplo 108

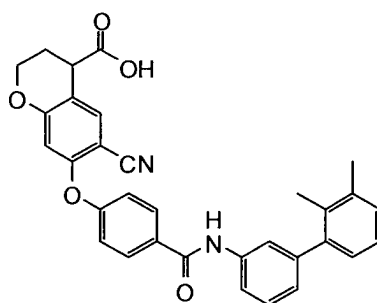
Ácido 6-ciano-7-(4-(3'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com exemplo 107, substituindo ácido m-tolilborônico para ácido p-tolilborônico para fornecer 26,9 mg do composto do título em forma de sólido branco (82%). MS (apci) m/z = 505,1 (M+H).

#### Exemplo 109

- 5 Ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de metila:

- 10 Em um frasco-ampola foram colocados metil 6-ciano-7-(4-(3-iodofenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato (Preparo 3) (56 mg, 0,101 mmol), ácido 2,3-dimetilfenilborônico (19,70 mg, 0,131 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32,12 mg, 0,303 mmol), tolueno (1 ml) e água (0,1 ml). A mistura foi desga-seificado com argônio por alguns minutos. Tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (5,836 mg, 0,0050 mmol) foi adicionado e o frasco-ampola foi lacrado. A
- 15 mistura foi agitada por 17 horas a 100°C. A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de EtOAc em hexanos) para fornecer 34,4 mg do composto do título em forma de película fina (64%).

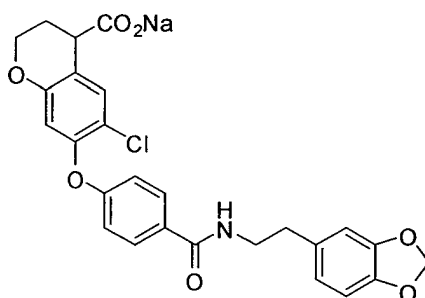
Etapa B: Preparo de ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

- 20 Uma mistura de metil 7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-4-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato (34,4 mg, 0,0645 mmol),

solução a 1 M de LiOH-H<sub>2</sub>O (129,7 µL, 0,129 mmol) e THF (1,5 ml) foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente. A mistura foi suprimida com HCl a 1 M (193,8 µL, 0,194 mmol). A mistura bruta foi purificada em sílica-gel (gradiente de MeOH em diclorometano com ácido acético 1%) para fornecer 5 25,2 mg do composto do título em forma de sólido branco (75%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

#### Exemplo 110

#### 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio



#### 10 Etapas A: Preparo de 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etano-amina (32,9 mg, 0,199 mmol) em DMF (0,1 M) foi tratado em sequência com ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (1327 µL, 0,133 mmol), 15 cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmol), e 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (5,42 mg, 0,0398 mmol) em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi aplicada diretamente a uma coluna de sílica e eluída com gradiente (20% até 80%) de acetato de etila-hexanos para fornecer o composto do título (65 mg, 0,124 mmol, rendimento: 93,5%) 20 em forma de sólido branco.

#### Etapas B: Preparo de ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico:

Etil 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato (65 mg, 0,124 mmol) foi dissolvido em 2:1 tetra- 25 hidrofurano-etanol e tratado com hidróxido de sódio 1,0 molar (496 µl, 0,496 mmol) em temperatura ambiente. Após 3 horas, a reação foi diluída com acetato de etila, neutralizada com ácido clorídrico 1,0 molar (521 µl, 0,521

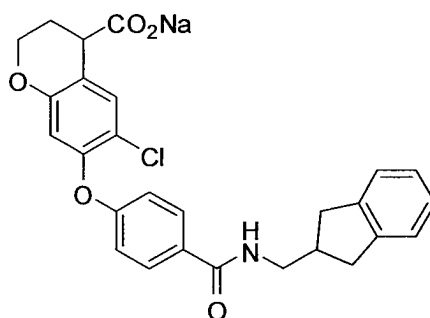
mmol) e repartida entre cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada, concentrada, e seca sob alto vácuo para fornecer o composto do título (61 mg, 0,123 mmol, rendimento: 99,2%) em forma de sólido.

5 Etapa C: Preparo de 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio:

Ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico (60 mg, 0,12 mmol), 0,1 molar em 4:1 tetra-hidrofurano-metanol, foi tratado com metanolato de sódio (242 µl, 0,12 mmol) em temperatura ambiente. Após 15 minutos, o solvente foi removido a vácuo. O sólido resultante foi retomado em acetato de etila e concentrado a vácuo. O sólido foi então retomado em 4:1 diclorometano-hexanos e concentrado a vácuo e seco sob alto vácuo para fornecer 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio (63 mg, 0,12 mmol, rendimento: 101%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 495,9$  ( $M+2H-Na$ ).

Exemplo 111

6-cloro-7-(4-((2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



20 Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-((2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

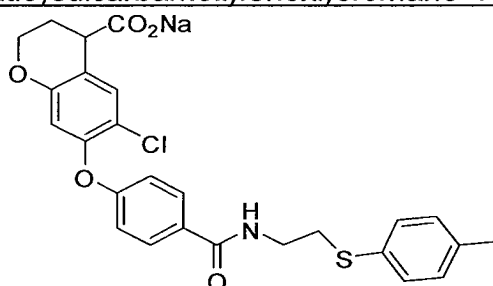
Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil) cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (50 mg, 0,133 mmol), suspenso em 1,3 ml de diclorometano, foi tratado em sequência com cloridrato de (2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)metano-25 amina (26,8 mg, 0,146 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (32,4 µl, 0,186 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmol) e 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (5,42 mg, 0,0398 mmol) em

temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi aplicada diretamente a uma coluna de sílica-gel e eluída com gradiente (20% até 80%) de acetato de etila-hexanos para fornecer o composto do título (67mg, 0,132 mmol, rendimento: 99,8%) em forma de sólido branco.

- 5                   Etapas B e C: Preparo de acordo com exemplo 110, etapas B e C para fornecer 63 mg (100%) do composto do título em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 478,1$  ( $M+2H-Na$ ).

Exemplo 112

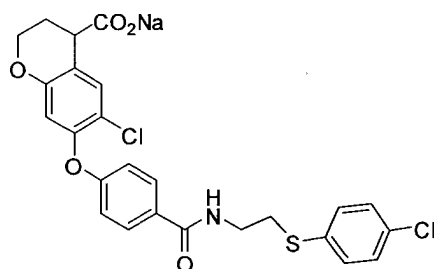
6-cloro-7-(4-(2-(p-toliltio)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- 10                   Preparado de acordo com exemplo 110, substituindo cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida na etapa A com 2-(p-toliltio)etano-amina para fornecer o composto do título (71 mg, 0,14 mmol, rendimento: 99%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 497,9$  ( $M+2H-Na$ ).

Exemplo 113

- 15                   6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



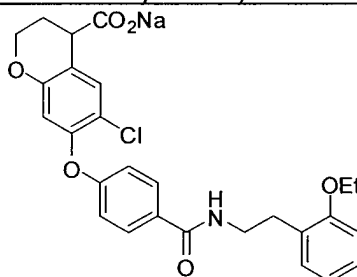
Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio) etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

- 20                   Preparado de acordo com exemplo 111, etapa A, substituindo cloridrato de (2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)metano-amina com cloridrato de 2-(4-clorofeniltio)etano-amina para fornecer o composto do título (47 mg, rendimento: 65%) em forma de sólido.

Etapas B e C: Seguido o procedimento do exemplo 110, etapas B e C, para fornecer o composto do título (44 mg, rendimento: 100%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 517.8$  ( $M+2H-Na$ ).

#### Exemplo 114

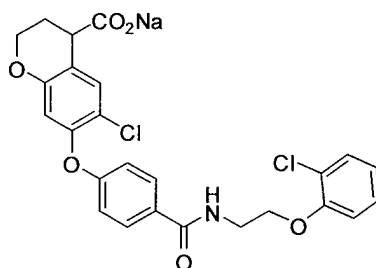
##### 5 6-cloro-7-(4-(2-etóxfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 110, substituindo 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etano-amina na etapa A com 2-(2-etoxifenil)etano-amina para fornecer o composto do título (66 mg, rendimento: 100%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 495,9$  ( $M+2H-Na$ ).

#### 10 Exemplo 115

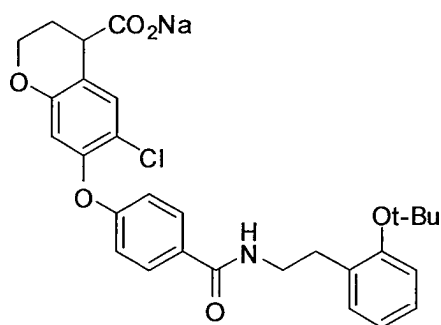
##### 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenóxi)etilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 110, substituindo 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etano-amina na etapa A com 2-(2-clorofenóxi)etilamina para fornecer o composto do título (69 mg, rendimento: 100%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 501,9$  ( $M+2H-Na$ ).

#### Exemplo 116

##### 7-(4-(2-terc-butoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de terc-butóxi-2-(2-nitrovinil)benzeno:

2-terc-butoxibenzaldeído (550 mg, 3,09 mmols) foi tratado com nitrometano (1167  $\mu$ L, 21,6 mmols) em temperatura ambiente em um frasco. Cloridrato de metilamina sólido (133 mg, 1,98 mmol) e acetato de sódio (162 mg, 1,98 mmol) foram adicionados e a mistura incolor da reação foi agitada rapidamente em temperatura ambiente. Após 30 minutos, a mistura da reação começou a tornar-se amarela. Após 16 horas, a reação tornou-se muito amarela, sendo formado um precipitado, água (20 ml) e diclorometano (40 ml) foram adicionados e as camadas repartidas. A camada de diclorometano foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (705 mg, 3,19 mmols, rendimento: 103%) em forma de óleo amarelo.

Etapa B: Preparo de 2-(2-terc-butoxifenil)etano-amina:

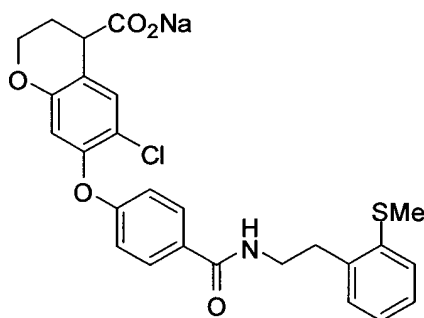
1-terc-Butóxi-2-(2-nitrovinil)benzeno (685 mg, 3,10 mmols) em tetra-hidrofurano (10 ml) foi resfriado para 0 °C sob atmosfera de argônio (balão). Hidreto de alumínio e lítio (THF a 1 M) (12384  $\mu$ L, 12,4 mmols, equivalente a 470 mg) foi adicionado em gotas durante 5 minutos. A reação foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, em temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi suprimida com 0,470 mL de água a 0°C, seguido por 0,470 ml de NaOH aquoso a 1 N a 0°C. Após 15 minutos, um volume adicional de 1,45 mL de água foi acrescentado e a mistura da reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada rapidamente por 1 hora, depois do que, acetato de etila (20 ml) e potássio foram adicionados. A mistura da reação foi filtrada e lavada com acetato de etila. O filtrado combinado foi concentrado a vácuo para fornecer o composto do título (575 mg, 2,97 mmols, rendimento: 96,1%) em forma de óleo amarelo.

Etapas C-E:

Seguido os procedimentos do exemplo 110, etapas A-C para fornecer o composto do título (59 mg, 99%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 523,7$  ( $M+2H-Na$ ).

5 Exemplo 117

6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

Etapas A: Preparo de (E)-metil(2-(2-nitrovinil)fenil)sulfano:

Preparado de acordo com exemplo 116, etapa A, substituindo 2-terc-butoxibenzaldeído com 2-(metiltio)benzaldeído. A reação bruta foi purificada em sílica-gel (eluição com gradiente de 5-20% acetato de etil-hexanos) para fornecer o composto do título (319 mg, rendimento: 48%) em forma de sólido.

Etapas B: Preparo de 2-(2-(metiltio)fenil)etano-amina:

15 Preparado de acordo com exemplo 116, etapa B, substituindo 1-terc-butóxi-2-(2-nitrovinil)benzeno com (E)-metil(2-(2-nitrovinil)fenil)sulfano para fornecer o composto do título (278 mg, rendimento: 102%) em forma de óleo.

Etapas C: Preparo de etil 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato:

20 Preparado de acordo com exemplo 110, etapa A, substituindo 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etano-amina com 2-(2-(metiltio) fenil)etano-amina para fornecer o composto do título (58 mg, 83%) em forma de sólido.

Etapas D: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

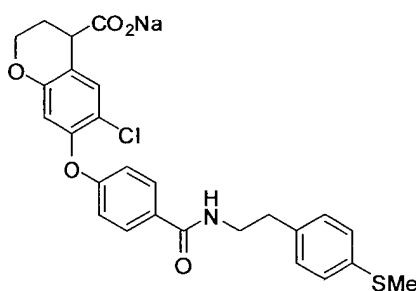
25 Preparado de acordo com exemplo 110, etapa B para fornecer o composto do título (53 mg, 100%) em forma de sólido.

Etapa E: Preparo 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com exemplo 110, etapa C para fornecer o composto do título (55 mg, 99%) em forma de sólido. MS (apci) m/z = 497,9 (M+2H-Na).

Exemplo 118

6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de metil(4-(2-nitrovinil)fenil)sulfano:

Preparado de acordo com exemplo 116, etapa A, substituindo 2-terc-butoxibenzaldeído com 4-(metiltio)benzaldeído, e o produto bruto foi cristalizado de metanol para fornecer o composto do título (85 mg, rendimento: 12%) em forma de sólido.

Etapa B: Preparo de 2-(4-(metiltio)fenil)etano-amina:

Preparado de acordo com exemplo 116, etapa B, substituindo 1-terc-Butóxi-2-(2-nitrovinil)benzeno com metil(4-(2-nitrovinil)fenil)sulfano para fornecer o composto do título (64 mg, rendimento: 98%) em forma de óleo.

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

Preparado de acordo com exemplo 110, etapa A, substituindo 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etano-amina com 2-(4-(metiltio)fenil)etano-amina para fornecer o composto do título (59 mg, 56%) em forma de sólido.

Etapa D: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

Preparado de acordo com exemplo 110, etapa B, para fornecer o composto do título (59 mg, 100%) em forma de sólido.

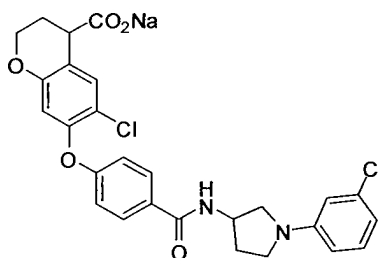
Etapa E: Preparo 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-

4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com exemplo 110, etapa C, para fornecer o composto do título (57 mg, 99%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z$  = 497,9 ( $M+2H-Na$ ).

5 Exemplo 119

6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

Etapa A: Preparo de terc-butil 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato:

3-N-Boc-amino pirrolidina (120 mg, 0,644 mmol), carbonato de  
 10 céσιο (252 mg, 0,773 mmol) e 3-bromoclorobenzeno (75,7  $\mu$ l, 0,644 mmol)  
 foram suspensos em tolueno seco. Argônio foi borbulhado através da sus-  
 pensão por 2 minutos e, em seguida, tris(dibenzilideno acetona) dipaládio  
 (35,4 mg, 0,0387 mmol) e rac-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (60,4 mg,  
 0,0966 mmol) foram adicionados. O frasco-ampola da reação foi tampado e  
 15 aquecido a 110°C sob rápida agitação. Após 15 horas, a reação foi resfriada  
 para temperatura ambiente e aplicada diretamente a uma coluna de sílica-  
 gel. A eluição em gradiente de 5-70% de acetato de etila-hexanos forneceu o  
 composto do título (120 mg, 0,404 mmol, rendimento: 62,8%) em forma de  
 óleo.

20 Etapa B: Preparo de dicloridrato de 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-amina:

Terc-butil 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato (120 mg, 0,404  
 mmol) em diclorometano (0,5 ml) foi tratado com cloreto de hidrogênio 4 mo-  
 lar em dioxano (1011  $\mu$ L, 4,04 mmol) em temperatura ambiente, em frasco  
 aberto sob rápida agitação. Após 4 horas, a reação foi concentrada a vácuo  
 25 para fornecer o sal de dicloridrato do composto do título em forma de sólido  
 bruto (122 mg, >100%).

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

Dicloridrato de 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-amina bruto (53,7 mg, 0,199 mmol) em diclorometano foi tratado em sequência com N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (78,6 µl, 0,451 mmol), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (50 mg, 0,133 mmol),  
 5 cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmol) e 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (5,42 mg, 0,0398 mmol) em temperatura ambiente. Após 5 horas, a reação foi aplicada diretamente a uma coluna de sílica-gel. A eluição com gradiente de 20-70% de acetato de etila-hexanos forneceu o composto do título (70 mg, 0,126 mmol, rendimento: 95,0%) em  
 10 forma de sólido.

Etapa D: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

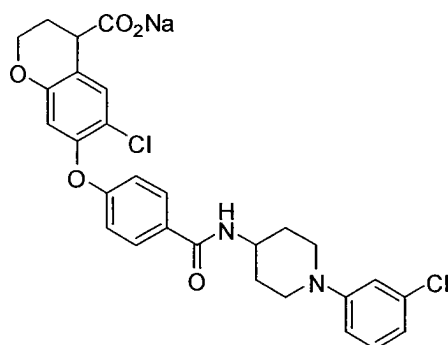
Preparado de acordo com exemplo 110, etapa B para fornecer o composto do título (65 mg, 99%) em forma de sólido.

15 Etapa E: Preparo de 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Preparado de acordo com exemplo 110, etapa C para fornecer o composto do título (66 mg, 97%) em forma de sólido. MS (apci) m/z = 526,9 (M+2H-Na).

20 Exemplo 120

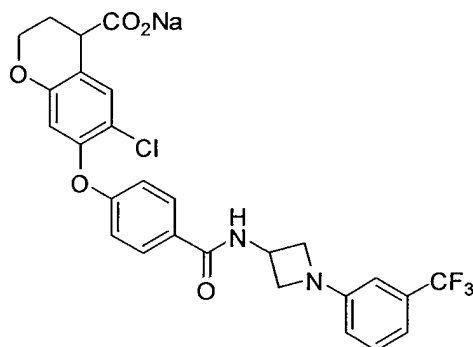
6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 119, substituindo 3-N-Boc-amino pirrolidina na etapa A com 4-(N-Boc-amino)-piperidina para fornecer o  
 25 composto do título (59 mg, 99%) em forma de sólido. MS (apci) m/z = 541,0 (M+2H-Na).

Exemplo 121

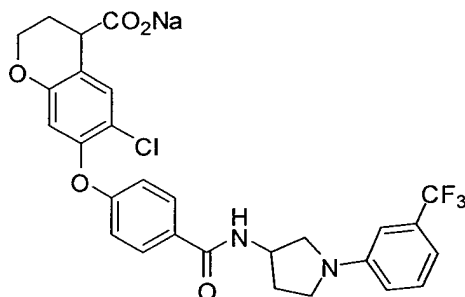
6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluormetil)fenil)azetidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- Preparado de acordo com exemplo 119, substituindo 3-N-Boc-amino pirrolidina na etapa A com ácido azetidin-3-il-carbâmico para fornecer o composto do título (28 mg, 96%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z$  = 547,0 ( $M+2H-Na$ ).

Exemplo 122

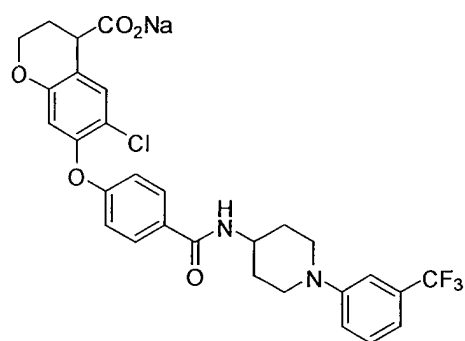
- 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluormetil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- Preparado de acordo com exemplo 119, substituindo 3-bromoclorobenzeno na etapa A com 1-bromo-3-(trifluormetil)benzeno para fornecer o composto do título (70 mg, 99%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z$  = 560,9 ( $M+2H-Na$ ).

Exemplo 123

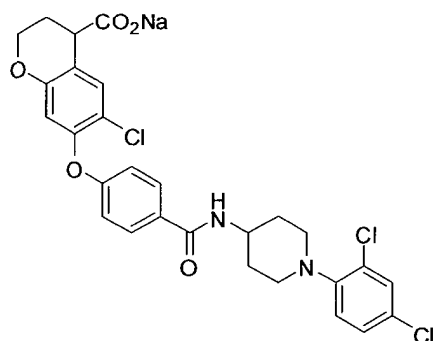
6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluormetil)fenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 119, substituindo 3-N-Boc-amino pirrolidina na etapa A com 4-(N-Boc-amino)-piperidina e substituindo 3-bromoclorobenzeno com 1-bromo-3-(trifluormetil)benzeno para fornecer o composto do título (65mg, 98%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 575,0$  (M+2H-Na).

#### Exemplo 124

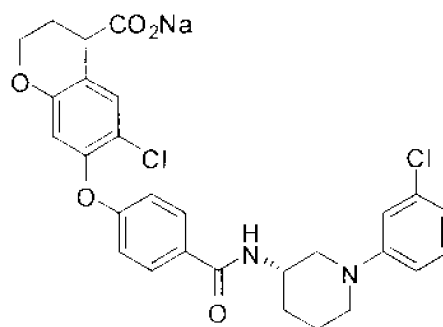
6-cloro-7-(4-(1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 119, substituindo 3-N-Boc-amino pirrolidina com 4-(N-BOC amino)-piperidina e substituindo 3-bromoclorobenzeno com 1-bromo-2,4-diclorobenzeno na etapa A para fornecer o composto do título (47 mg, 100%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 574,9$  (M+2H-Na).

#### Exemplo 125

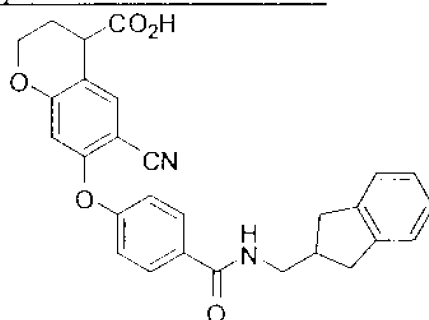
6-cloro-7-(4-((S)-1-(3-clorofenil)piperidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 119, substituindo 3-N-Boc-amino pirrolidina na etapa A com (S)-terc-butil piperidin-3-ilcarbamato para fornecer o composto do título (70 mg, 100%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 541,0$  ( $M+2H-Na$ ).

#### 5 Exemplo 126

Ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo 6-ciano-7-(4-((2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de metila:

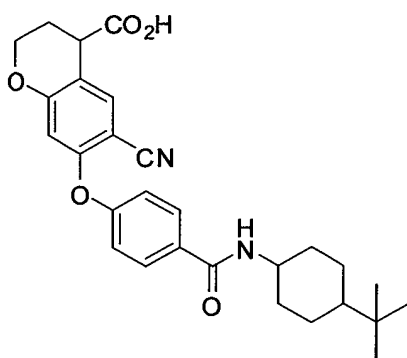
- 10 Preparado de acordo com exemplo 111, etapa A substituindo ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico com ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico para fornecer o composto do título (74 mg, rendimento: 99%) em forma de sólido.

15 Etapa B: Preparo de ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

Preparado de acordo com exemplo 110, etapa B para fornecer o composto do título (61 mg, 85%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 469,1$  ( $M+H$ ).

#### Exemplo 127

- 20 Ácido 7-(4-(4-terc-butilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo 7-(4-(4-terc-butilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato de metila:

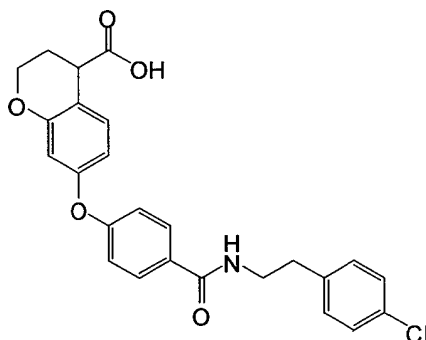
- Preparado de acordo com exemplo 110, etapa A , em que o ácido carboxílico a reagir substituindo ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico com ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico e substituindo 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etano-amina com 4-terc-butilciclo-hexilamina fornece o composto do título (73 mg, rendimento: 97%) em forma de sólido.

10 Etapa B: Preparo de ácido 7-(4-(4-terc-butilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico:

Preparado de acordo com exemplo 110, etapa B para fornecer o composto do título (68 mg, 91%) em forma de sólido. MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

Exemplo 128

15 Ácido 7-(4-(4-clorofeniletilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 7-metóxi-2,3-di-hidrocromeno-4-ona:

7-Hidróxi-2,3-di-hidrocromeno-4-ona (4.47 g, 27,2 mmols) foi diluída com tetra-hidrofurano (40 mL), seguido pela adição de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,64 g, 40,8 mmol) e MeI (2,55 mL, 40,8 mmols). A reação foi aquecida a 70°C por 5

horas, sendo deixada em repouso para que resfriasse, sendo, então, carregada em cartucho 40M Biotage com gradiente de 5% até 75% de acetato de etila/hexanos para gerar o composto do título (3,5 g, rendimento: 72,1%).

Etapa B: Preparo de 7-metóxi-4-(trimetilsililóxi)-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carbonitrila:

5 A um suspensão espessa de 7-metóxi-2,3-di-hidrocromeno-4-ona (1,04 g, 5,84 mmols) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi adicionado iodeto de zinco (II) (0,0932 g, 0,292 mmol), seguido pela adição em gotas de (trimetilsilil)formonitrila (2,35 mL, 17,5 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, então, diluída com acetato de etila (50 mL) e lavada com água (50 mL) e salmoura (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio e concentradas para fornecer o composto do título (1,62 g, rendimento: 100%), o qual foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

15 Etapa C: Preparo de ácido 7-metóxi-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico:

A 7-metóxi-4-(trimetilsililóxi)-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carbonitrila (1,62 g, 5,84 mmols) em ácido acético (15 mL) e HCl (15 mL), foi adicionado  $\text{SnCl}_2$  di-hidratado (5,27 g, 23,4 mmols). A reação foi aquecida a 130°C por 1 dia. A reação foi resfriada, diluída com diclorometano (50 mL) e lavada com água (50 mL) e salmoura (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio e concentradas. O resíduo foi submetido à cromatografia em sílica-gel com gradiente de MeOH 0,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> contendo ácido acético 0,5% até MeOH 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> contendo ácido acético 0,5% para fornecer o composto do título (0,95 g, rendimento: 78,1%).

Etapa D: Preparo de 7-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

Ao ácido 7-metóxi-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico (0,71 g, 3,41 mmols), foi adicionado HBr (0,276 g, 3,41 mmols) e a reação foi aquecida a 130°C por 3 horas. A reação foi resfriada e concentrada, e o resíduo foi carregado em *samplet* de sílica-gel. O produto foi eluído com gradiente de MeOH 0,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> contendo ácido acético 0,5% até ácido acético

10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> contendo ácido acético 0,5%. O produto isolado foi dissolvido em MeOH (5 mL), e ácido sulfúrico concentrado (1 mL) foi adicionado e a reação aquecida a 75°C. Após 2 horas, a reação foi resfriada, diluída com acetato de etila (25 mL) e lavada com água (25 mL) e salmoura (25 mL). A

5 camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com gradiente de MeOH 0,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> até MeOH 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para fornecer o composto do título (0,312 g, rendimento: 43,9%).

Etapa E: Preparo de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil) fenóxi)-3,4-di-hidro-2H-

10 cromeno-4-carboxilato de metila:

7-hidróxi-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metil (0,075 g, 0,360 mmol), N-(4-clorofenetil)-4-iodobenzamida (0,126 g, 0,327 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanediona (0,00603 g, 0,0327 mmol), CuCl (0,0162 g, 0,164 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,213 g, 0,655 mmol) foram agitados juntos em N-

15 metilpirrolidona (2 mL) a 120°C por 3 horas. A reação foi resfriada e carregada em *samplet* de sílica-gel. O produto foi eluído com gradiente de acetato de etila 5%/hexanos até acetato de etila 75%/hexanos para fornecer o composto do título (0,056 g, rendimento: 37,8%).

Etapa F: Preparo de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenóxi)-3,4-di-hidro-

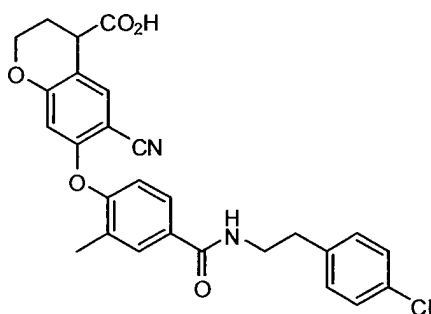
20 2H-cromeno-4-carboxílico:

7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil) fenóxi)-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila foi dissolvido em THF (3 mL) e metanol (3 mL) e tratado com NaOH 1 N (3 mL), e a reação foi agitada por 1 hora. A reação foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) e lavada com HCl a 2 N (25 mL), seca com sul-

25 fato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com gradiente de MeOH 0,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> contendo ácido acético 0,5% até MeOH 7,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> contendo ácido acético 0,5% para fornecer o composto do título (0,056 g, rendimento: 37,8%) em forma de sólido branco. MS (ESI) = 452,1 (M + 1).

30 Exemplo 129

Ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 7-flúor-4-(trimetilsililóxi)cromano-4-carbonitrila:

7-flúor-2,3-di-hidrocromeno-4-ona (470 mg, 2,829 mmols) e  $\text{ZnI}_2$  (45,15 mg, 0,1414 mmol) foi diluída com cianeto de trimetilsilila (1,413 mL, 11,32 mmol). A reação foi agitada por 4 horas em temperatura ambiente. A reação foi diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavada duas vezes com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para gerar o composto do título (750 mg, rendimento: 99,92%).

Etapa B: Preparo de ácido 7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxílico:

7-flúor-4-(trimetilsililóxi)cromano-4-carbonitrila (750 mg, 2,83 mmols) e  $\text{SnCl}_2$  di-hidratado (2551 mg, 11,3 mmols) foram diluídos com ácido acético glacial (3 mL) e  $\text{HCl}$  concentrado (3 mL). A reação foi aquecida em banho de óleo a  $130^\circ\text{C}$  e agitada durante a noite. A reação foi deixada em repouso para resfriar e diluída com água e acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para gerar o composto do título (465 mg, rendimento: 83,9%).

Etapa C: Preparo de 7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-ácido carboxílico (346 mg, 1,76 mmol) foi diluído com (THF) 2 mL, metanol (2 mL) e 4 gotas de ácido sulfúrico. A reação foi aquecida a  $55^\circ\text{C}$  e agitada por 12 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para gerar o composto do título (366 mg, rendimento: 98,7%).

Etapa D: Preparo de 6-bromo-7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila:

7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (336 mg, 1,60 mmol) foi diluído com DMF (5 mL), seguido pela adição de N-

bromosuccinimida (313 mg, 1,76 mmol). A reação foi aquecida a 50°C e agitada por 2,5 horas. A reação foi resfriada, diluída com acetato de etila e lavada com água, bicarbonato de sódio saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material foi purificado utilizando um cartucho 40M Biotage, gradiente de acetato de etila 5%/hexano até 50% para gerar o composto do título (415 mg, rendimento: 89,8%).

Etapa E: Preparo de metil 6-ciano-7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato:

6-bromo-7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metila (415 mg, 1,44 mmol) foi diluído com N-metilpirrolidona (5 mL), seguido pela adição de Cu(I)CN (643 mg, 7,18 mmols). A reação foi borbulhada com argônio por 20 minutos, em seguida, aquecida a 160°C sob leve borbulha de argônio por 6 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e carregada diretamente em coluna 25 Biotage, eluindo com acetato de etila 5%/hexanos até acetato de etila 100% para gerar o composto do título (260 mg, rendimento: 77,0%).

Etapa F: Preparo de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)-3-metilbenzoico:

Uma mistura de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,026 g, 0,19 mmol), metil 6-ciano-7-flúor-3,4-di-hidro-2H-cromeno-4-carboxilato (0,040 g, 0,17 mmol) e terc-butil 4-hidróxi-3-metilbenzoato (0,039 g, 0,19 mmol) em 0,5 ml de NMP foram aquecidos sob argônio a 120°C por 24 horas. A reação foi resfriada, despejada em HCl aquoso 10% e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram secos com sulfato de sódio e purificados em sílica-gel. A eluição com acetato de etila 25%-hexanos forneceu material que ainda continha impurezas. A mistura foi desprotegida com to 1:1 ácido trifluoracético-diclorometano para fornecer o composto do título (13 mg, ainda impuro) o qual foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

Etapa G: Preparo de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato de metila:

Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)-3,4-di-hidro-2H-cromeno-7-ilóxi)-3-metilbenzoico (0,013 g, 0,03539 mmol) em 1 ml de DMF seco foi tra-

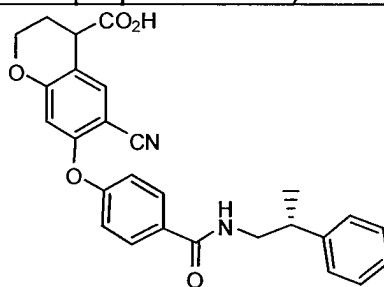
tado com N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,01233 ml, 0,07078 mmol), HB-TU (0,01610 g, 0,04247 mmol) e 2-(4-clorofenil)etano-amina (0,009843 ml, 0,07078 mmol) em temperatura ambiente. Após 48 h, a reação foi despejada em HCl aquoso 10%, extraída com acetato de etila, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o material bruto em forma de película amarela. A purificação do material bruto em sílica-gel, eluindo com MeOH 1%/DCM, forneceu o composto do título (6 mg, 34%)

Etapa H: Preparo de ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico:

7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-metilfenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato de metila (0,0063 g, 0,0125 mmol) foi retomado em 0,5 mL de THF e tratado com LiOH aquoso 1,0 molar (0,0250 ml, 0,0250 mmol) em temperatura ambiente. Após 48 horas, a reação foi neutralizada com ácido acético e concentrada a vácuo. A purificação do material bruto por cromatografia preparativa em camada fina, utilizando MeOH 5%/DCM com HOAc 1% como a fase móvel, forneceu o composto do título (2 mg, 38%). MS (apci)  $m/z = 491,1$  (M+H).

Exemplo 130

Ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxilato de metila:

Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,030 g, 0,0849 mmol) em 2 ml de diclorometano seco foi tratado com cloreto de oxalila (0,0296 ml, 0,340 mmol), seguido por 1 gota de DMF em temperatura ambiente. Após 45 minutos, a solução foi concentrada a vácuo e o resíduo ressuspenso em 2 mL de DCM e tratado com (R)-2-fenilpropan-1-amina (0,0182 ml, 0,127 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,00104 g, 0,00849

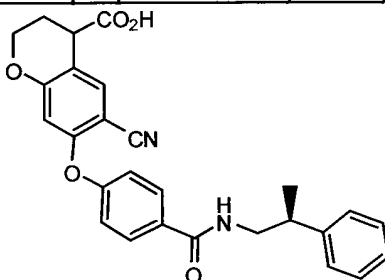
mmol) e piridina (0,0137 ml, 0,170 mmol). Após 12 horas, a reação foi diluída com diclorometano e lavada com HCl aquoso 10%. A camada de diclorometano foi seca com sulfato de sódio, filtrada, concentrada, sendo purificada em sílica-gel. A eluição com gradiente de 30-50% acetato de etila-hexanos forneceu o composto do título (39 mg, 98%) em forma de sólido.

Etapa B: Ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

Preparado de acordo com exemplo 129, etapa H para fornecer o composto do título (13 mg, 27%) em forma de óleo. MS (ESI)  $m/z = 457,1$  (M+H).

#### Exemplo 131

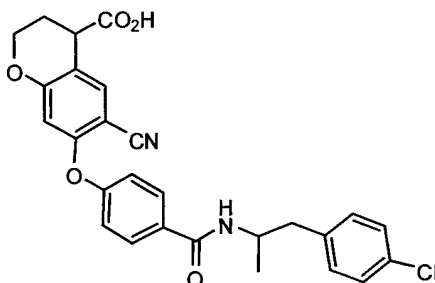
Ácido 6-ciano-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com exemplo 130 etapa A substituindo (R)-2-fenilpropan-1-amina com (S)-2-fenilpropan-1-amina para fornecer o composto do título (12 mg, 35%) em forma de sólido. MS (ESI)  $m/z = 457,1$  (M+H).

#### Exemplo 132

Ácido 7-(4-(1-(4-Clorofenil)propan-2-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico

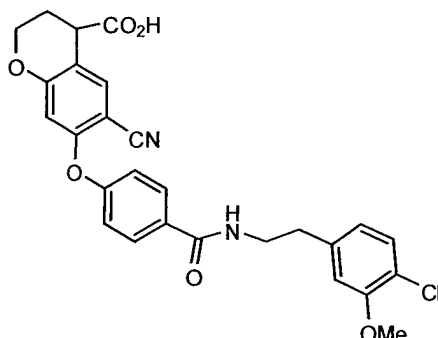


Preparado de acordo com exemplo 130, etapa A, substituindo (R)-2-fenilpropan-1-amina com cloridrato de 1-(4-clorofenil)propan-2-amina para fornecer o composto do título (5 mg, 29%) em forma de sólido. MS (E-

SI)  $m/z = 491,0$  ( $M+H$ ).

Exemplo 133

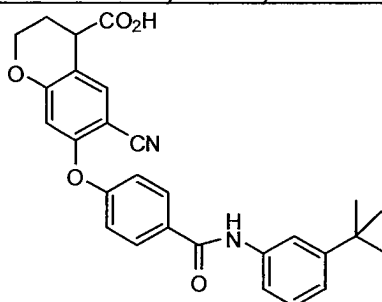
Ácido 7-(4-(4-cloro-3-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico



- 5 Preparado de acordo com exemplo 130, etapa A substituindo (R)-2-fenilpropan-1-amina com 2-(4-cloro-3-metóxfenil)etano-amina para fornecer o composto do título (12 mg, 50%). MS (ESI)  $m/z = 507,0$  ( $M+H$ ).

Exemplo 134

Ácido 7-(4-(3-terc-Butilfenilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico



- 10 Etapa A: Metil 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxilato:

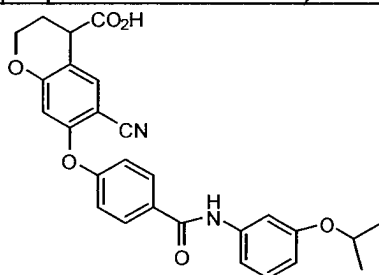
- 15 Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (90 mg, 0,255 mmol), 3-terc-butilanilina (38 mg, 0,255 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (43 mg, 0,280 mmol) e 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (25 mg, 0,255 mmol) foram combinados em um frasco de fundo redondo e retomados em 5 ml de DMF seco. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas e, em seguida, despejada em HCl aquoso 10% e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada, concentrada, sendo purificada em sílica-gel. A eluição com gradiente de 2-5% metanol-diclorometano forneceu o composto do título (100 mg, 81%).
- 20

Etapa B: Ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico:

Preparado de acordo com exemplo 129, etapa H para fornecer o composto do título (46 mg, 47%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 468,8$  (M-H).

Exemplo 135

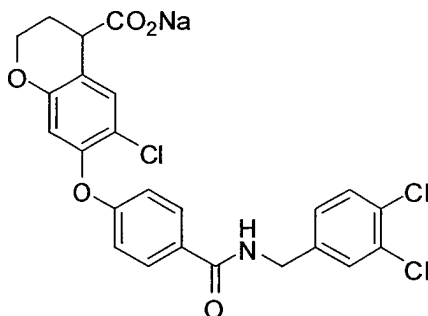
Ácido 6-ciano-7-(4-(3-isopropóxifenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com exemplo 134, etapa A substituindo 3-terc-butilanilina com 3-isopropoxianilina para fornecer o composto do título (53 mg, 56%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 473,1$  (M+H).

Exemplo 136

6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de etil 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobenzilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato:

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (51,5 mg, 0,137 mmol) em 1:1 DMF:DCM (0,1 M) foi tratado em sequência com 3,4-diclorobenzilamina (26,5 mg, 0,150 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,4 mg, 0,164 mmol) e 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (5,58 mg, 0,0410 mmol) em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi aplicada diretamente a uma coluna de sílica-gel e eluída com gradiente (15% até 60%) de acetato de etila-hexanos para fornecer

o composto do título (69,0 mg, 0,129 mmol, rendimento: 94,4%) em forma de sólido branco.

Etapa B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobenzilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico:

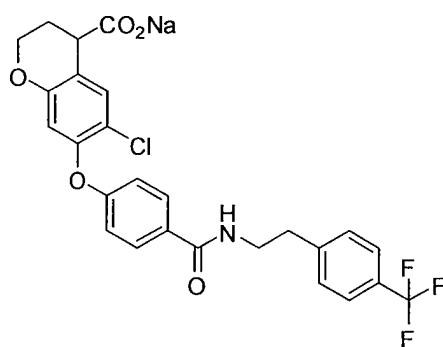
5                    Etil 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobenzilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato (69,0 mg, 0,129 mmol) foi reagido com hidróxido de sódio 1,0 molar (516 µL, 0,516 mmol) em solução de 3:1 THF:etanol (0,05 M). Após 2 horas, a reação foi diluída com acetato de etila, neutralizada com ácido clorídrico 1,0 molar (542 µL, 0,542 mmol) e repartida entre cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada, concentrada, e seca sob alto vácuo para fornecer o composto do título (49,4 mg, 0,0975 mmol, rendimento: 75,6%) em forma de sólido.

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobenzilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

15                    Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico (49,4 mg, 0,0975 mmol), 0,1 molar em tetra-hidrofurano, foi tratado com metanolato de sódio (195 µL, 0,0975 mmol) em temperatura ambiente. Após 20 minutos, o solvente foi removido a vácuo. O sólido resultante foi retomado em acetato de etila e concentrado a vácuo. O sólido foi  
20 retomado em 4:1 diclorometano-hexanos, concentrado a vácuo e seco sob alto vácuo para fornecer 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (51,5 mg, 0,0974 mmol, rendimento: 99,9%) em forma de sólido. MS (apci) m/z = 507,6 (M+2H-Na).

25    Exemplo 137

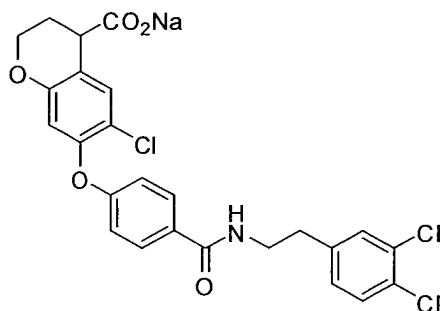
6-cloro-7-(4-(4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- Preparado de acordo com exemplo 136, substituindo 2-(4-Trifluormetil-fenil)-etilamina para 3,4-diclorobenzilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (45,0 mg, 0,0830 mmol, rendimento: 94,5%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 518,9$  ( $M+2H-Na$ ).

#### Exemplo 138

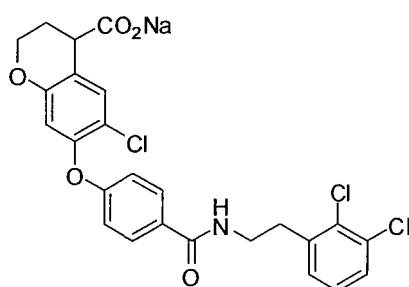
#### 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- Preparado de acordo com exemplo 136, substituindo 3,4-Diclorofenetilamina para 3,4-diclorobenzilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (81,1 mg, 0,149 mmol, rendimento: 99,6%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 522,0$  ( $M+2H-Na$ ).

#### Exemplo 139

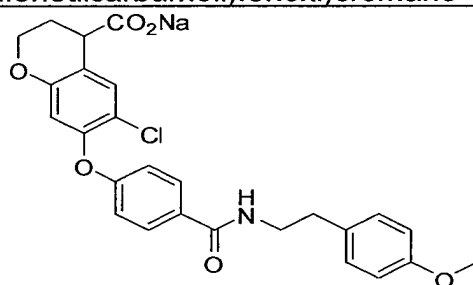
- 6-cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 136, substituindo 2-(2,3-diclorofenil)etano-amina para 3,4-diclorobenzilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(2,3-diclorofenilcarbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (43,0 mg, 0,0792 mmol, rendimento: 100%) em forma de sólido. MS (apci) m/z = 520,0 (M+2H-Na).

#### Exemplo 140

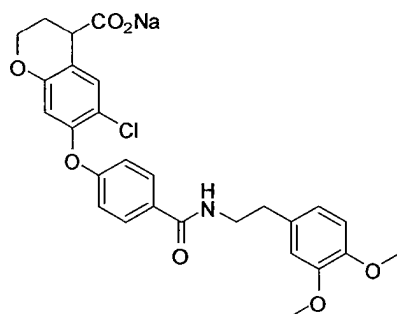
##### 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 136, substituindo 4-metoxifenetilamina para 3,4-diclorobenzilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetil-carbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (49,0 mg, 0,0972 mmol, rendimento: 99,3%) em forma de sólido. MS (apci) m/z = 482,0 (M+2H-Na).

#### Exemplo 141

6-cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

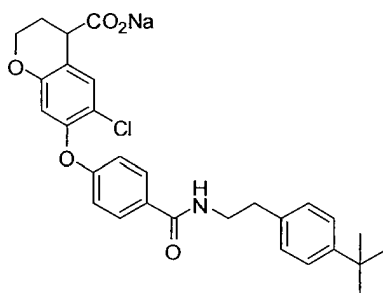


Preparado de acordo com exemplo 136, substituindo 3,4-

dimetoxifenetilamina para 3,4-diclorobenzilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (52,0 mg, 0,0974 mmol, rendimento: 99,1%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z$  = 511,9 ( $M+2H-Na$ ).

#### 5 Exemplo 142

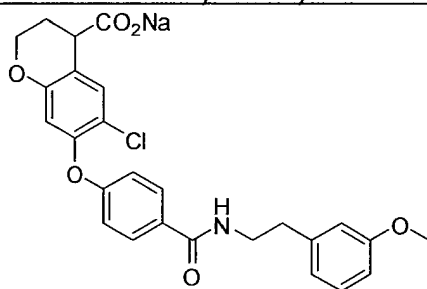
7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 136, substituindo 2-(4-terc-butilfenil)etilamina para 3,4-diclorobenzilamina para fornecer 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio (36,0 mg, 0,0679 mmol, rendimento: 97,5%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z$  = 508,0 ( $M+2H-Na$ ).

#### Exemplo 143

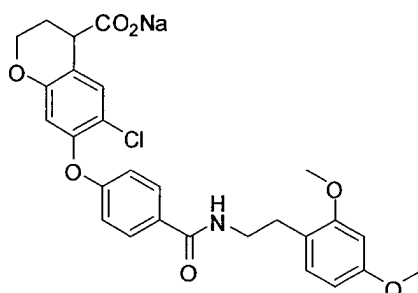
6-cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 136, substituindo 3-metoxifenetilamina para 3,4-diclorobenzilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (54,0 mg, 0,107 mmol, rendimento: 98,9%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z$  = 481,9 ( $M+2H-Na$ ).

#### 20 Exemplo 144

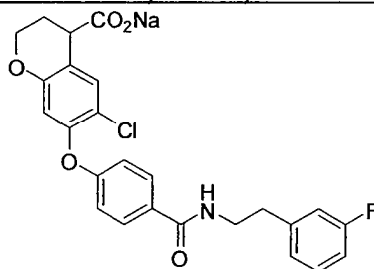
6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 136, substituindo 2-(2,4-dimetóxfenil)etano-amina para 3,4-diclorobenzilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (34,0 mg, 0,0637 mmol, rendimento: 99,1%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 511,9$  ( $M+2H-Na$ ).

#### Exemplo 145

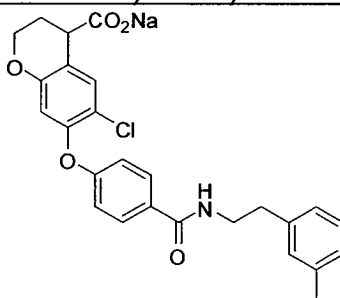
##### 6-cloro-7-(4-(3-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 136, substituindo 3-fluorfenetilamina para 3,4-diclorobenzilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(3-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (49,7 mg, 0,0996 mmol, rendimento: 98,5%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 470,0$  ( $M+2H-Na$ ).

#### Exemplo 146

##### 6-cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

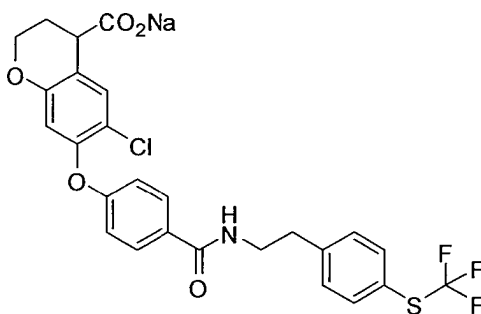


Preparado de acordo com exemplo 136, substituindo 3-metilfenetilamina para 3,4-diclorobenzilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (49,0 mg, 0,100

mmol, rendimento: 99,8%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z$  = 466,0 (M+2H-Na).

#### Exemplo 147

#### 6-cloro-7-(4-(4-(trifluormetiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



#### Etapa A: Preparo de 2-(4-(trifluormetiltio)fenil)etano-amina:

4-(trifluormetiltio)fenilacetoneitrila (183,4 mg, 0,844 mmol), 0,3 em in THF, foi aquecida para refluxo e, então, tratada com complexo de Borano-sulfeto de metila (88,09  $\mu$ L, 0,929 mmol). Após 1 hora de refluxo, a mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e, em seguida, tratada com ácido clorídrico 5,0 molar em gotas (607,9  $\mu$ L, 3,040 mmols). A mistura da reação foi então aquecida para refluxo por mais 30 minutos. Após 30 minutos, a mistura da reação foi resfriada para 0°C e tratada, em seguida, com hidróxido de sódio 1,0 molar (4644  $\mu$ L, 4,644 mmols). A mistura da reação foi diluída com dietil éter e repartida com água deionizada. A camada orgânica foi seca com carbonato de potássio 98% em pó, filtrada, concentrada e seca por um minuto sob alto vácuo para fornecer o composto do título (170,7 mg, 0,772 mmol, rendimento: 91,2%) em forma de óleo amarelo claro.

#### Etapa B: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-(trifluormetiltio) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil) cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (50,7 mg, 0,137 mmol), em 1:1 DCM:DMF (0,1 M) foi tratado em sequência com 2-(4-(trifluormetiltio)fenil)etano-amina (32,7 mg, 0,148 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,0 mg, 0,161 mmol), 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (5,49 mg, 0,0404 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (26,1 mg, 0,202 mmol) em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi aplicada diretamente a uma coluna de sílica-gel e eluída

com gradiente (15% até 60%) de acetato de etila-hexanos para fornecer o composto do título (73,3 mg, 0,126 mmol, rendimento: 93,9%) em forma de sólido branco.

Etapa C: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluormetiltio) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

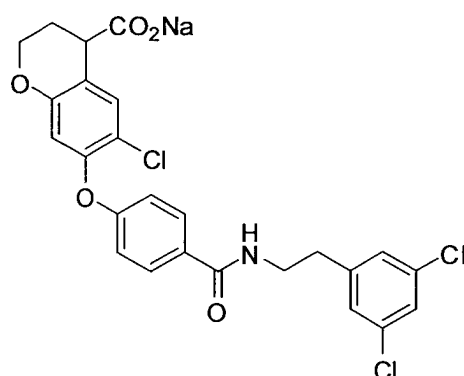
6-cloro-7-(4-(4-(trifluormetiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (73,3 mg, 0,126 mmol) foi reagido com hidróxido de sódio 1,0 molar (506 µL, 0,506 mmol) em solução de 3:1 THF:etanol (0,05 M). Após 2 horas, a reação foi diluída com acetato de etila, neutralizada com ácido clorídrico 1,0 molar (531 µL, 0,531 mmol) e repartida entre cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada, concentrada, e seca sob alto vácuo para fornecer o composto do título (58,7 mg, 0,106 mmol, rendimento: 84,2%) em forma de sólido.

Etapa D: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-(trifluormetiltio) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluormetiltio) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (58,7 mg, 0,106 mmol), 0,1 molar em tetra-hidrofurano, foi tratado com metanolato de sódio (213 µL, 0,106 mmol) em temperatura ambiente. Após 20 minutos, o solvente foi removido a vácuo. O sólido resultante foi retomado em acetato de etila e concentrado a vácuo. O sólido foi retomado em 4:1 diclorometano-hexanos, concentrado a vácuo e seco sob alto vácuo para fornecer 6-cloro-7-(4-(4-(trifluormetiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (60,0 mg, 0,105 mmol, rendimento: 98,3%) em forma de sólido. MS (apci) m/z = 552,0 (M+2H-Na).

Exemplo 148

6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 2-(3,5-diclorofenil)acetonitrila:

Cloreto de 3,5-diclorobenzila (315,6 mg, 1,615 mmol), 0,2 molar em DMSO, foi tratado com cianeto de sódio (158,2 mg, 3,229 mmols) e deixado em repouso para agitar em temperatura ambiente por 24 horas. Após 24 horas, a mistura da reação foi diluída com dietil éter e repartida entre cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (155,5 mg, 0,836 mmol, rendimento: 51,8%) em forma de óleo vermelho escuro.

Etapa B: Preparo de 2-(3,5-diclorofenil)etano-amina:

2-(3,5-diclorofenil)acetonitrila (155,5 mg, 0,836 mmol), 0,3 molar em THF, foi aquecida para refluxo e tratada, em seguida, com complexo borano-sulfeto de metila (87,20 µL, 0,919 mmol). Após 1 hora de refluxo, a mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e tratada em seguida com ácido clorídrico 5,0 molares em gotas (601,8 µl, 3,009 mmols). A mistura da reação foi aquecida para refluxo por mais 30 minutos. Após 30 minutos, a mistura da reação foi resfriada para 0°C e tratada com hidróxido de sódio 1,0 molar (4597 µL, 4,597 mmols). A mistura da reação foi diluída com dietil éter e repartida com água deionizada. A camada orgânica foi seca com carbonato de potássio 98% em pó, filtrada, concentrada e seca por um minuto sob alto vácuo para fornecer o composto do título (135,2 mg, 0,7113 mmol, rendimento: 85,1%) em forma de óleo amarelo claro.

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1) (54,2 mg, 0,144 mmol), em 1:1 DCM:DMF (0,1 M), foi tratado em

sequência com 2-(3,5-diclorofenil)etano-amina (30,1 mg, 0,158 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (33,1 mg, 0,173 mmol), 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (5,87 mg, 0,0432 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (27,9 mg, 0,216 mmol) em temperatura ambiente. Após 24 horas, a reação foi aplicada diretamente a uma coluna de sílica-gel e eluída com gradiente (15% até 60%) de acetato de etila-hexanos para fornecer o composto do título (76,4 mg, 0,139 mmol, rendimento: 96,8%) em forma de sólido branco.

Etapas D: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico:

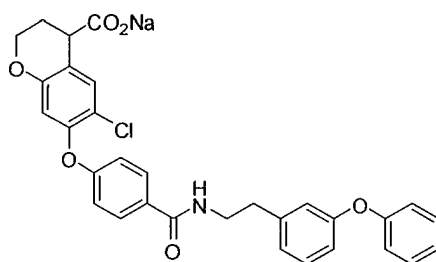
6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (76,4 mg, 0,139 mmol) foi reagido com hidróxido de sódio 1,0 molar (557 µl, 0,557 mmol) em solução 3:1 de THF:etanol (0,05 M). Após 2 horas, a reação foi diluída com acetato de etila, neutralizada com ácido clorídrico 1,0 molar (585 µl, 0,585 mmol) e repartida entre cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada, concentrada e seca sob alto vácuo para fornecer o composto do título (72,5 mg, 0,115 mmol, rendimento: 82,8%) em forma de sólido.

Etapas E: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico (60,0 mg, 0,115 mmol), 0,1 molar em tetra-hidrofurano, foi tratado com metanolato de sódio (230 µl, 0,115 mmol) em temperatura ambiente. Após 20 minutos, o solvente foi removido a vácuo. O sólido resultante foi retomado em acetato de etila e concentrado a vácuo. O sólido foi retomado em 4:1 diclorometano-hexanos, concentrado a vácuo e seco sob alto vácuo para fornecer 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (62,0 mg, 0,114 mmol, rendimento: 99,1%) em forma de sólido. MS (apci) m/z = 521,9 (M+2H-Na)

Exemplo 149

6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de etil 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoyl) fenóxi)cromano-4-carboxilato:

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Pre-  
 5 par 1) (51,6 mg, 0,137 mmol), em 1:1 DCM:DMF (0,1 M) foi tratado em se-  
 quência com 3-fenoxifenetilamina (32,1 mg, 0,151 mmol), cloridrato de 1-(3-  
 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,5 mg, 0,164 mmol) e 1-hidróxi-7-  
 azabenzotriazol (5,59 mg, 0,0411 mmol) em temperatura ambiente. Após 24  
 horas, a reação foi aplicada diretamente a uma coluna de sílica-gel e eluída  
 com gradiente (15% até 60%) de acetato de etila-hexanos para fornecer o  
 10 composto do título (71,6 mg, 0,125 mmol, rendimento: 91,4%) em forma de  
 sólido branco.

Etapa B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoyl) fenóxi)cromano-4-carboxílico:

6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoyl) fenóxi)cromano-4-  
 15 carboxilato de etila (71,6 mg, 0,125 mmol) foi reagido com hidróxido de sódio  
 1,0 molar (501 µl, 0,501 mmol) em solução 3:1 de THF:etanol (0,05 M). Após  
 2 horas, a reação foi diluída com acetato de etila, neutralizada com ácido  
 clorídrico 1,0 molar (526 µl, 0,526 mmol) e repartida entre cloreto de sódio  
 aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada,  
 20 concentrada e seca sob alto vácuo para fornecer o composto do título (56,4  
 mg, 0,104 mmol, rendimento: 82,8%) em forma de sólido.

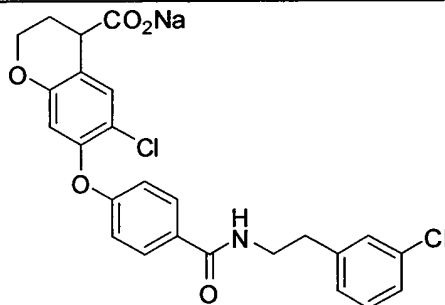
Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetil-carbamoyl)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoyl) fenóxi)cromano-4-  
 25 carboxílico (56,4 mg, 0,104 mmol), 0,1 molar em tetra-hidrofurano, foi tratado  
 com metanolato de sódio (207 µl, 0,104 mmol) em temperatura ambiente.  
 Após 20 minutos, o solvente foi removido a vácuo. O sólido resultante foi  
 retomado em acetato de etila e concentrado a vácuo. O sólido foi retomado

em 4:1 diclorometano-hexanos, concentrado a vácuo e seco sob alto vácuo para fornecer 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (58,0 mg, 0,102 mmol, rendimento: 98,8%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 543,9$  ( $M+2H-Na$ ).

#### 5 Exemplo 150

##### 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



##### Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Pre-  
 10 paro 1) (48,8 mg, 0,130 mmol), em 1:1 DCM:DMF (0,1 M) foi tratado em sequência com 2-(3-clorofenil)etilamina (22,2 mg, 0,143 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (29,8 mg, 0,155 mmol) e 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (5,29 mg, 0,0389 mmol) em temperatura ambiente. Após  
 15 48 horas, a reação foi aplicada diretamente a uma coluna de sílica-gel e eluída com gradiente (15% até 60%) de acetato de etila-hexanos para fornecer o composto do título (61,1 mg, 0,119 mmol, rendimento: 91,7%) em forma de sólido branco.

##### Etapa B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico:

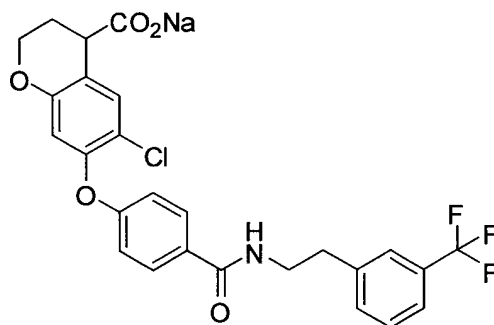
20 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxilato de etila (61,1 mg, 0,119 mmol) foi reagido com hidróxido de sódio 1,0 molar (475  $\mu$ l, 0,475 mmol) em solução 3:1 de THF:etanol (0,05 M). Após 2 horas, a reação foi diluída com acetato de etila, neutralizada com ácido clorídrico 1,0 molar (499  $\mu$ L, 0,499 mmol) e repartida entre cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada,  
 25 concentrada e seca sob alto vácuo para fornecer o composto do título (40,2 mg, 0,0827 mmol, rendimento: 69,6%) em forma de sólido.

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico (40,2 mg, 0,0827 mmol), 0,1 molar em tetra-hidrofurano, foi tratado com metanolato de sódio (165 µL, 0,0827 mmol) em temperatura ambiente. Após 20 minutos, o solvente foi removido a vácuo. O sólido resultante foi retomado em acetato de etila e concentrado a vácuo. O sólido foi retomado em 4:1 diclorometano-hexanos, concentrado a vácuo e seco sob alto vácuo para fornecer 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (42,0 mg, 0,0826 mmol, rendimento: 100%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 486,0$  ( $M+2H-Na$ ).

Exemplo 151

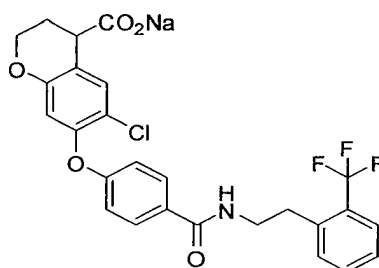
6-cloro-7-(4-(3-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 150, substituindo 2-(3-trifluormetilfenil)-etilamina para 2-(3-clorofenil)etilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(3-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (54,0 mg, 0,0997 mmol, rendimento: 99,0%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z = 517,8$  ( $M+2H-Na$ ).

Exemplo 152

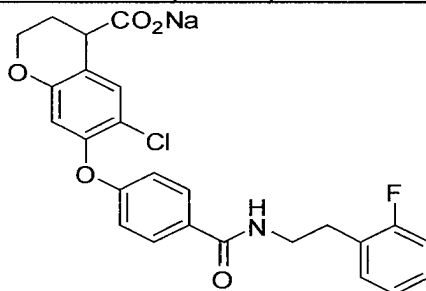
6-cloro-7-(4-(2-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 150, substituindo 2-(2-trifluormetilfenil)etilamina para 2-(3-clorofenil)etilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(2-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (55,0 mg, 0,101 mmol, rendimento: 101%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z$  = 520,0 ( $M+2H-Na$ ).

#### Exemplo 153

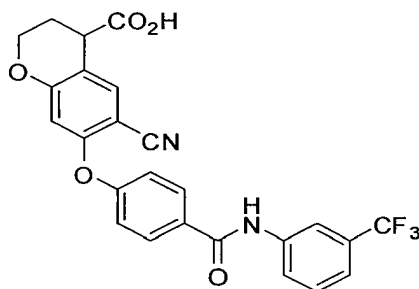
##### 6-cloro-7-(4-(2-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com exemplo 150, substituindo 2-fluorfenetilamina para 2-(3-clorofenil)etilamina para fornecer 6-cloro-7-(4-(2-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (47,0 mg, 0,0956 mmol, rendimento: 100%) em forma de sólido. MS (apci)  $m/z$  = 470,1 ( $M+2H-Na$ ).

#### Exemplo 154

Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluormetil)fenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 6-ciano-7-(4-(3-(trifluormetil)fenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de metila:

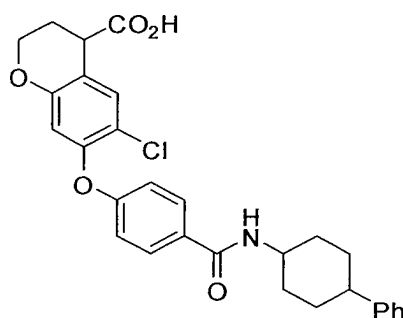
A uma solução de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,050 g, 0,1415 mmol) em diclorometano (0,7 ml) e N,N-dimetilformamida (1 gota), foi adicionado dicloreto de oxalila (0,01358 ml, 0,1557 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. 3-(Trifluormetil)anilina (0,01944 ml, 0,1557 mmol) e trietilamina (0,04339 ml, 0,3113 mmol) foram adicionadas, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 dias. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila e lavada com ácido clorídrico a 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e agitado em sílica-gel funcionalizada com excesso de 3-amino por 30 minutos, em seguida, filtrado e concentrado. O material bruto foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina eluindo com EtOAc 25% em hexanos para gerar 19 mg do composto do título (rendimento: 27%).

Etapa B: Preparo de ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluormetil)fenilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução de metil 6-ciano-7-(4-(3-(trifluormetil)fenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato (0,019 g, 0,0383 mmol) em 3:1 THF/metanol (2 ml), foi adicionado hidróxido de sódio 1 M (0,0459 ml, 0,0459 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada e repartida entre EtOAc e HCl diluído em água. A camada aquosa foi extraída uma vez com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina eluindo com 95:5:1 diclorometano/metanol/ácido acético para gerar 10 mg do composto do título (rendimento: 54,2%). MS (apci) m/z = 480,8 (M+H).

Exemplo 155

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico  
(Mistura de isômeros cis e trans)



Etapa A: Preparo de 4-fenilciclohexanona oxima:

A uma solução de 4-fenilciclo-hexanona (1.50 g, 8,609 mmols) em etanol 95% (20 ml), foi adicionada hidroxilamina 50% em água (5,276 ml, 86,09 mmols), e a reação foi aquecida para refluxo por 1 hora. A reação foi deixada em repouso para resfriar até a temperatura ambiente, e o produto foi precipitado pela adição lenta de água. Os sólidos foram coletados por filtração para gerar 1,0 g do composto do título (rendimento: 61,38%).

Etapa B: Preparo de 4-fenilciclo-hexanamina:

A uma solução de 4-fenilciclohexanona oxima (.310 g, 1,64 mmol) em THF (3 ml), foi adicionado hidreto de alumínio e lítio 1 M em THF (3,44 ml, 3,44 mmols), e a reação foi aquecida para refluxo por 4 horas. A reação foi deixada em repouso para resfriar até a temperatura ambiente, e água (0,131 ml), NaOH a 1 M (0,131 ml) e água adicional (0,393 ml) foram acrescentados, sendo a reação agitada por 30 minutos. A reação foi diluída com EtOAc e filtrada. O filtrado foi concentrado para gerar 100 mg do composto do título (rendimento: 34,8%) em mistura de 1:1 de isômeros *cis* e *trans*.

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclo-hexilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (2 isômeros):

A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,0899 g, 0,238 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00291 g, 0,0238 mmol) e (1R,4R)-4-fenilciclohexanamina (0,0627 g, 0,358 mmol) em DMF (1,25 ml), foi adicionado cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0549 g, 0,286 mmol), e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com ácido clorídrico a 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e

concentrada. O material bruto foi purificado em sistema SP1 Biotage, eluindo com gradiente linear de 5% até 50% de EtOAc em hexanos para gerar dois isômeros do produto. O primeiro isômero a eluir foi coletado e denominado isômero 1 (27 mg). O segundo isômero a eluir foi denominado isômero 2 (32 mg). As configurações relativas de cada um destes isômeros não foram determinadas.

Etapa D(1): Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclo-hexilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico, isômero 1:

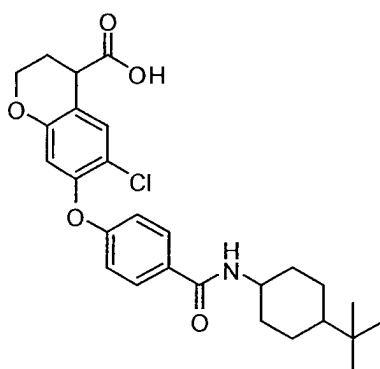
A uma solução de 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclo-hexilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila, isômero 1 (0,027 g, 0,051 mmol) em 3:1 THF/metanol (1 ml), foi adicionado hidróxido de sódio 1M (0,11 ml, 0,11 mmol), e a reação foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente. A reação foi concentrada, diluída com água e ácido clorídrico a 1 M e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para gerar 26 mg do composto do título (rendimento: 100%). MS (apci) m/z = 506,1 (M+H).

Etapa D(2): Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclo-hexilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico, isômero 2:

A uma solução de 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclo-hexilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila, isômero 2 (0,032 g, 0,060 mmol) em 3:1 THF/metanol (1 ml), foi adicionado hidróxido de sódio 1 M (0,13 ml, 0,13 mmol), e a reação foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente. A reação foi concentrada, diluída com água e ácido clorídrico a 1 M e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para gerar 30 mg do composto do título (rendimento: 100%). MS (apci) m/z = 506,1 (M+H).

Exemplo 156

Ácido 7-(4-(4-terc-butilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 7-(4-(4-terc-butilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

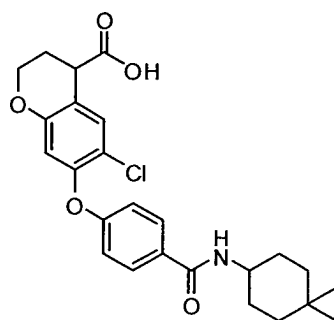
A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,154 g, 0,409 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00499 g, 0,0409 mmol) e 4-terc-butilciclo-hexanamina (0,0875 ml, 0,490 mmol) em DMF (2 ml), foi adicionado cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0940 g, 0,490 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com ácido clorídrico a 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado em sistema SP1 Biotage, eluindo com gradiente linear de 5-70% de EtOAc em hexanos para gerar 37 mg do composto do título (rendimento: 18%).

Etapa B: Preparo de ácido 7-(4-(4-terc-butilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico:

A uma solução de etil 7-(4-(4-terc-butilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato (0,037 g, 0,072 mmol) em 3:1 THF/metanol (1 ml), foi adicionado hidróxido de sódio 1 M (0,15 ml, 0,15 mmol), e a reação foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente. A reação foi concentrada e o resíduo foi diluído com ácido clorídrico diluído e extraído duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para gerar 32 mg do composto do título (rendimento: 91%). MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).

Exemplo 157

Ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 4,4-dimetilciclo-hexanona oxima:

A uma solução de 4,4-dimetilciclo-hexanona (0,511 g, 4,049 mmols) em etanol 95% (20 ml), foi adicionada hidroxilamina a 50% em água (2,481 ml, 40,49 mmols), e a reação foi aquecida para refluxo por 2 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente, e o produto foi precipitado pela adição de água. Os sólidos foram coletados por filtração a vácuo para gerar 202 mg do composto do título (rendimento: 35%).

Etapa B: Preparo de cloridrato de 4,4-dimetilciclo-hexanamina:

A uma solução de 4,4-dimetilciclo-hexanona oxima (0,204 g, 1,44 mmol) em THF (3 ml), foi adicionado hidreto de alumínio e lítio 1 M em THF (3,03 ml, 3,03 mmols), e a reação foi aquecida para refluxo por 4 horas. A reação foi deixada em repouso para resfriar até a temperatura ambiente, e água (0,115 ml), hidróxido de sódio 1 M (115 ml) e mais água (0,345 ml) foram adicionados. A reação foi agitada por 15 minutos e filtrada. O filtrado foi lavado com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas. O produto bruto foi tratado com cloreto de hidrogênio a 5 M em dioxano, deixado sob agitação por 10 minutos e concentrado para gerar 60 mg do composto do título (rendimento: 25,4%).

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclo-hexilcarbamoyl) fenóxi)-cromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,0921 g, 0,244 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00299 g, 0,0244 mmol), trietilamina (0,0511 ml, 0,367 mmol) e cloridrato de 4,4-dimetilciclo-hexanamina (0,060 g, 0,367 mmol) em DMF (1,5 ml), foi adicionado cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0562 g, 0,293 mmol), e a reação foi agitada por 16 horas. A rea-

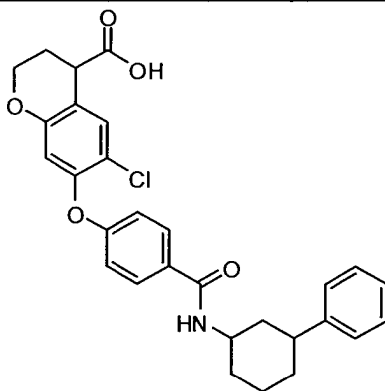
ção foi diluída com EtOAc e lavada com ácido clorídrico 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado em sistema Biotage SP1, eluindo com gradiente linear de 5-70% de EtOAc em hexanos para gerar 56 mg do composto do título (rendimento: 47,2%).

Etapa D: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclo-hexilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução de 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (0,056 g, 0,12 mmol) em 3:1 THF/EtOH (1 ml), foi adicionado hidróxido de sódio 1 M (0,24 ml, 0,24 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada e o resíduo foi diluído com água e ácido clorídrico a 1 M. A reação foi extraída duas vezes com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para gerar 42 mg do composto do título (rendimento: 80%). MS (apci)  $m/z = 458,1$  (M+H).

Exemplo 158

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Etapa A: Preparo de 3-fenilciclo-hexanona:

A uma solução de ácido fenilborônico (0,630 g, 5,17 mmols) e 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (0,0193 g, 0,0310 mmol) em 10:1 dioxano/água (2,5 ml), foi adicionado acetilacetona bis(etileno)ródio (I) (0,00800 g, 0,0310 mmol), e a reação foi desgaseificada com argônio. A esta, foi adicionada ciclo-hex-2-enona (0,100 ml, 1,03 mmol), e a reação foi aquecida a

120 °C por 16 horas em frasco com tampa aparafusada. A reação foi deixada em repouso para resfriar até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc e lavada com duas vezes com bicarbonato de sódio saturado e uma vez com cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado em sistema Biotage SP1, eluindo com gradiente linear de 5-50% de EtOAc em hexanos para gerar 60 mg do composto do título (rendimento: 33,3%).

Etapa B: Preparo de 3-fenilciclo-hexanona oxima:

A uma solução de 3-fenilciclo-hexanona (0,060 g, 0,3444 mmol) em etanol 95% (2 ml), foi adicionada hidroxilamina 50% em água (0,2110 ml, 3,444 mmols), e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com água e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para gerar 60 mg do composto do título (rendimento: 92,07%).

Etapa C: Preparo de 3-fenilciclo-hexanamina:

A uma solução de 3-fenilciclo-hexanona oxima (0,060 g, 0,32 mmol) em THF (2 ml), foi adicionado hidreto de alumínio e lítio 1 M em THF (0,67 ml, 0,67 mmol), e a reação foi aquecida para refluxo por 3 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente, sendo água (0,0254 ml), hidróxido de sódio 1 M (0,0254 ml) e um volume adicional de água (0,0762 ml) acrescentados em sequência, e a reação foi agitada por 15 minutos. A reação foi diluída com EtOAc e filtrada. O filtrado foi concentrado para gerar 41 mg do composto do título (rendimento: 74%).

Etapa D: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclo-hexilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (83,9 mg, 0,223 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (2,72 mg, 0,0223 mmol) e 3-fenilciclo-hexanamina (41 mg, 0,234 mmol) em DMF (1,2 ml), foi adicionado cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (47,0 mg, 0,245 mmol), e a reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com ácido clorídrico 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de

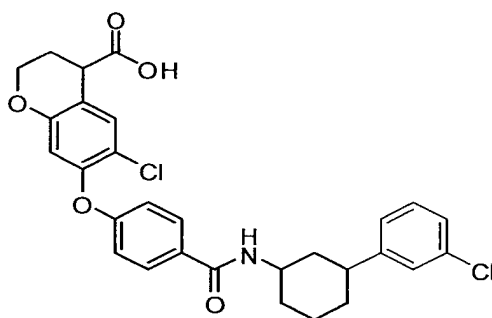
sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado em sistema Biotage SP1 para gerar 58 mg do composto do título (rendimento: 48,7%).

Etapa E: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclo-hexilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico:

5 A uma solução de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (58 mg, 0,11 mmol) em 3:1 THF/etanol (1 ml), foi adicionado hidróxido de sódio a 1 M (228  $\mu$ l, 0,23 mmol), e a reação foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente. A reação foi concentrada e, então, acidificada com HCl a 1 M e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para gerar 55 mg do composto do título (rendimento: 100%). MS (apci)  $m/z$  = 506,1 (M+H).

#### 15 Exemplo 159

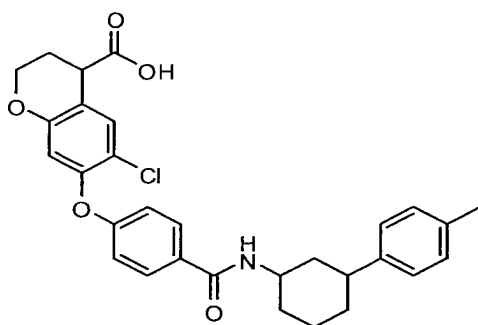
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 3-clorofenilborônico por ácido fenilborônico. MS (apci)  $m/z$  = 537,8 (M+H).

#### Exemplo 160

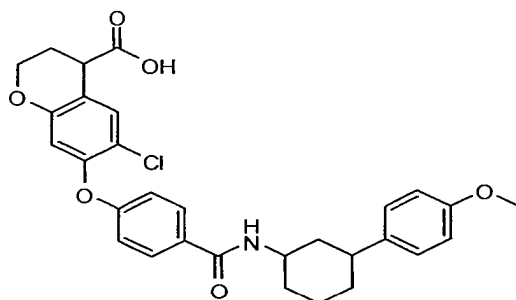
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metilfenil)ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 4-metilfenilborônico por ácido fenilborônico. MS (apci)  $m/z = 520,1$  (M+H).

#### Exemplo 161

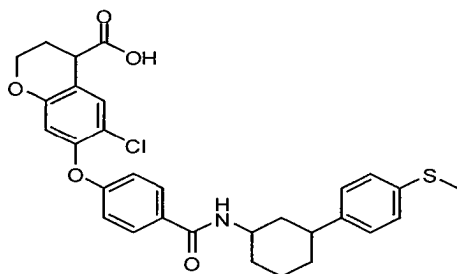
#### 5 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 4-metoxifenilborônico por ácido fenilborônico. MS (apci)  $m/z = 536,1$  (M+H).

#### 10 Exemplo 162

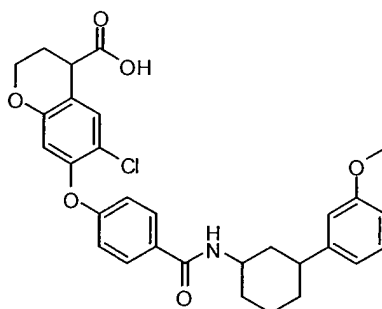
#### Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil) ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 4-(metiltio)fenilborônico por ácido fenilborônico. MS (apci)  $m/z = 552,0$  (M+H).

#### Exemplo 163

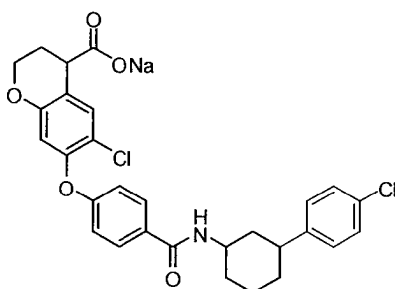
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metoxifenil) ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 3-metoxifenilborônico por ácido fenilborônico. MS (apci)  $m/z$  = 536,0 (M+H).

Exemplo 164

6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil) ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



10 Etapas A-E: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil) hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

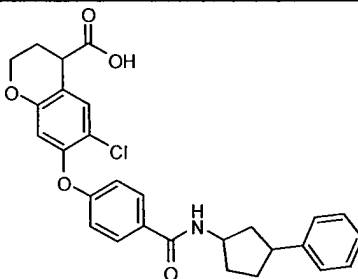
Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 4-clorofenilborônico por ácido fenilborônico.

Etapas F: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil) ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

15 A uma solução de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (0,032 g, 0,0592 mmol) em metanol (2 ml), foi adicionado metanolato de sódio a 0,5 M em metanol (0,121 ml, 0,0604 mmol), e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi concentrada para gerar 33 mg do composto do título (rendimento: 99,1%). MS  
20 (apci)  $m/z$  = 540,0 (M-Na+2H).

Exemplo 165

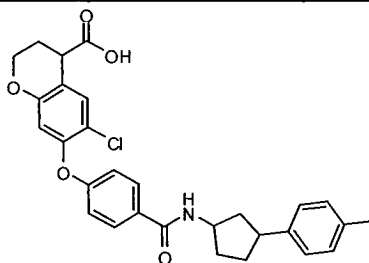
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ciclopenten-2-ona por ciclo-hexen-2-ona. MS (apci)  $m/z = 492,1$  (M+H).

Exemplo 166

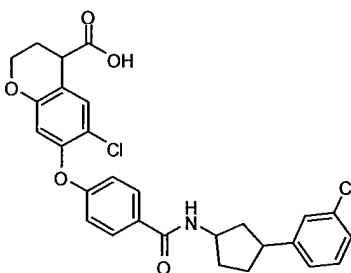
5 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-p-tolilciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 4-metilfenilborônico por ácido fenilborônico e substituindo o ciclopenten-2-ona por ciclo-hexen-2-ona. MS (apci)  $m/z = 506,1$  (M+H).

Exemplo 167

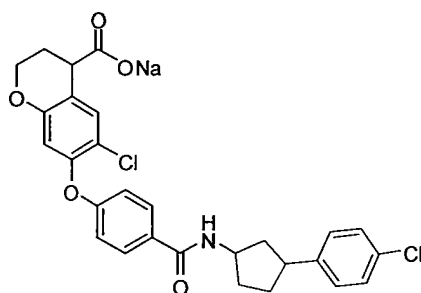
10 Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 3-clorofenilborônico por ácido fenilborônico e substituindo o ciclopenten-2-ona por ciclo-hexen-2-ona. MS (apci)  $m/z = 526,1$  (M+H).

15 Exemplo 168

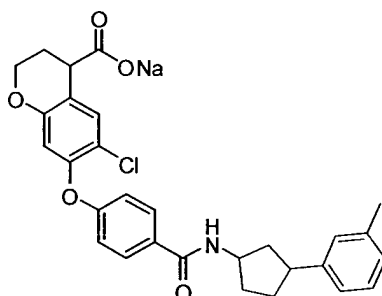
6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 4-clorofenilborônico por ácido fenilborônico e substituindo ciclopenten-2-ona por ciclo-hexen-2-ona. MS (apci)  $m/z = 526,1$  (M-Na+2H).

#### Exemplo 169

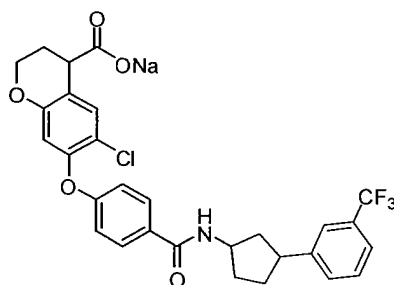
- 5 6-cloro-7-(4-(3-(3-metilfenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 3-metilfenilborônico por ácido fenilborônico e substituindo ciclopenten-2-ona por ciclo-hexen-2-ona. MS (apci)  $m/z = 506,1$  (M-Na+2H).

#### 10 Exemplo 170

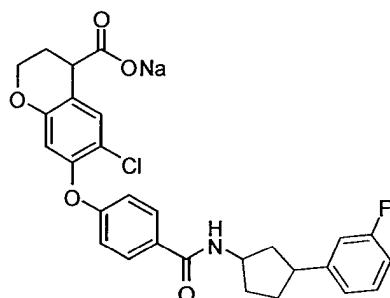
- 6-cloro-7-(4-(3-(3-(trifluormetil)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- 15 Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o reagente ácido 3-(trifluormetil)fenilborônico por ácido fenilborônico e substituindo ciclopenten-2-ona por ciclo-hexen-2-ona. MS (apci)  $m/z = 560,1$  (M-Na+2H).

#### Exemplo 171

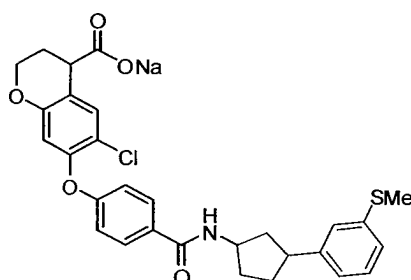
6-cloro-7-(4-(3-(3-fluorfenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 3-fluorfenilborônico por ácido fenilborônico e substituindo ciclopenten-2-ona por ciclo-hexen-2-ona. MS (apci)  $m/z = 510,1$  (M-Na+2H).

Exemplo 172

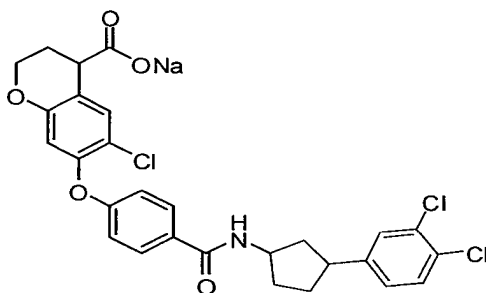
6-cloro-7-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 3-(metiltio)fenilborônico por ácido fenilborônico e substituindo ciclopenten-2-ona por ciclo-hexen-2-ona. MS (apci)  $m/z = 538,0$  (M-Na+2H).

Exemplo 173

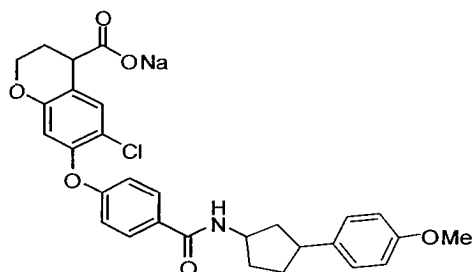
6-cloro-7-(4-(3-(3,4-diclorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 3,4-diclorofenilborônico por ácido fenilborônico e substituindo ciclopenten-2-ona por ciclo-hexen-2-ona. MS (apci)  $m/z = 560,0$  (M-Na+2H).

Exemplo 174

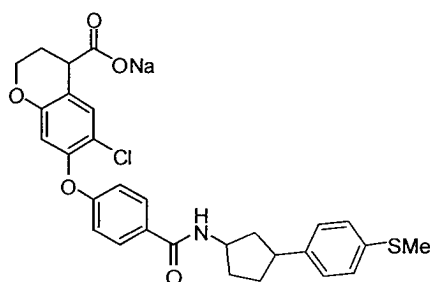
6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- 5 Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 4-metoxifenilborônico por ácido fenilborônico e substituindo ciclopenten-2-ona por ciclo-hexen-2-ona. MS (apci)  $m/z = 522,1$  ( $M-Na+2H$ ).

Exemplo 175

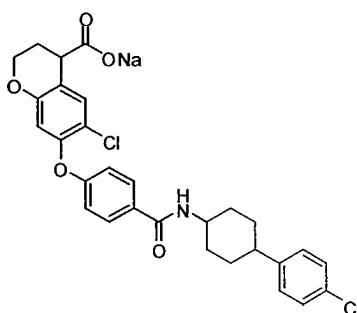
6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- 10 Preparado de acordo com o método do Exemplo 158, substituindo o ácido 4-(metiltio)fenilborônico por fenilborônico e substituindo ciclopenten-2-ona por ciclo-hexen-2-ona. MS (apci)  $m/z = 538,1$  ( $M-Na+2H$ ).

Exemplo 176

- 15 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 4-(4-clorofenil)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila:

A uma solução de ácido 4-(4-clorofenil)ciclo-hexanocarboxílico

(1,01 g, 4,231 mmols) e trietilamina (0,5897 ml, 4,231 mmol)s em terc-butanol (22 ml), foi adicionado fosforazidato de difenila (0,9147 ml, 4,231 mmols), e a reação foi aquecida para refluxo por 16 horas. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com ácido clorídrico 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi carregado em sistema Biotage SP1, eluindo com gradiente linear de 5-50% de EtOAc em hexanos para gerar 760 mg do composto do título (rendimento: 57%).

Etapa B: Preparo de 4-(4-clorofenil)ciclo-hexanamina:

A uma solução de 4-(4-clorofenil)ciclo-hexilcarbamato de terc-butila (0,760 g, 2,45 mmols) em diclorometano (5 ml), foi adicionado ácido trifluoracético (5 ml), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi concentrada, retomada em água, e NaOH a 1 M foi adicionado até que o pH fosse >13. A camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano, e as camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para gerar 371 mg do composto do título (rendimento: 72,1%).

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil) ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,050 g, 0,13 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,0016 g, 0,013 mmol) e 4-(4-clorofenil)ciclo-hexanamina (0,042 g, 0,20 mmol) em DMF (1 ml), foi adicionado cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,031 g, 0,16 mmol), e a reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com ácido clorídrico a 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para gerar 65 mg do composto do título (rendimento: 86%).

Etapa D: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil) ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma suspensão de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil) ciclo-

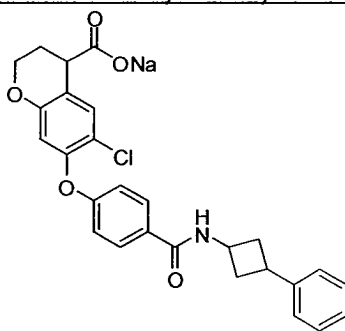
hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (0,065 g, 0,11 mmol) em 3:1 THF/etanol (1 ml), foi adicionado hidróxido de sódio a 1 M (0,24 ml, 0,24 mmol), e a reação foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente. A reação foi concentrada, retomada em água, acidificada com ácido clorídrico a 1 M e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para gerar 45 mg do composto do título (rendimento: 73%).

Etapla E: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

10 A uma suspensão de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclo-hexilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (0,045 g, 0,0833 mmol) em 1:1 THF/metanol (5 ml), foi adicionado metanolato de sódio a 0,5 M em metanol (0,170 ml, 0,0849 mmol), e a reação foi agitada por 3 semanas, então concentrada para gerar 47 mg do composto do título (rendimento: 100%). MS  
15 (apci) m/z = 562,1 (M-Na+2H).

Exemplo 177

6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapla A: Preparo de 3-fenilciclobutanona oxima:

20 A uma solução de 3-fenilciclobutanona (0,198 g, 1,354 mmol) em etanol 95% (7 ml), foi adicionada hidroxilamina a 50% em água (0,8300 ml, 13,54 mmols), e a reação foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com água e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para gerar 167 mg do composto do título (rendimento: 76,49%).

25 Etapla B: Preparo de 3-fenilciclobutilamina:

A uma solução de 3-fenilciclobutanona oxima (0,167 g, 1,04

mmol) em THF (5 ml), foi adicionado hidreto de alumínio e lítio a 1 M em THF (2,18 ml, 2,18 mmols) em gotas durante 3 minutos. A reação foi aquecida para refluxo por 4 horas, em seguida, resfriada até temperatura ambiente, água (0,083 ml), hidróxido de sódio a 1 M (0,083 ml) e um volume adicional de água (0,248 ml) foram acrescentados e a reação foi agitada por mais 30 minutos. A reação foi filtrada, e os sólidos foram lavados THF. Os filtrados foram combinados e concentrados para gerar 101 mg do composto do título (rendimento: 66,2%).

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução de 3-fenilciclobutanamina (0,101 g, 0,686 mmol) em DMF (2 ml), foi adicionado ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,129 g, 0,343 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00838 g, 0,0686 mmol) e cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0789 g, 0,412 mmol), e a reação foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com ácido clorídrico a 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi carregado em sistema Biotage SP1, eluindo com gradiente linear de 5-70% de EtOAc em hexanos para gerar 86 mg do composto do título (rendimento: 49,5%).

Etapa D: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (0,086 g, 0,17 mmol) em 3:1 THF/etanol (4 ml), foi adicionado hidróxido de sódio a 1 M (0,36 ml, 0,36 mmol), e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi concentrada, retomada em água, acidificada com ácido clorídrico a 1 M e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para gerar 67 mg do composto do título (rendimento: 82%).

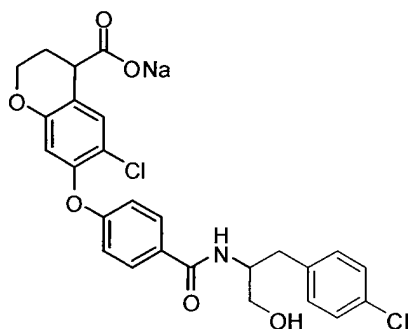
Etapa E: Preparo de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil) fenóxi)cromano-

4-carboxilato de sódio:

A uma solução de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (0,067 g, 0,140 mmol) em metanol (2 ml), foi adicionado metanolato de sódio a 0,5 M em metanol (0,294 ml, 0,147 mmol), e a reação foi agitada por 16 horas. A reação foi concentrada para gerar 70 mg do composto do título (rendimento: 99,9%). MS (apci) m/z = 471,1 (M-Na+2H).

Exemplo 178

6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio

Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,100 g, 0,2654 mmol) em diclorometano (1,5 ml) e DMF (1 gota), foi adicionado dicloreto de oxalila (0,02778 ml, 0,3185 mmol), e a reação foi agitada por 30 minutos. N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,1112 ml, 0,6370 mmol) e 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (0,06405 g, 0,3450 mmol) foram adicionados, e a reação foi agitada por 16 horas. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com ácido clorídrico a 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado em sistema Biotage SP1, eluindo com 25-100% de EtOAc em hexanos para gerar 111 mg do composto do título (rendimento: 76,82%).

Etapa B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução de etil 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-

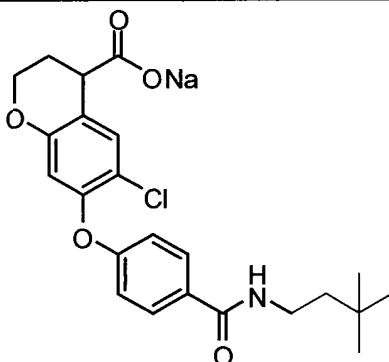
hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato (0,111 g, 0,204 mmol) em 3:1 THF/etanol (2 ml), foi adicionado hidróxido de sódio a 1 M (0,428 ml, 0,428 mmol), e a reação foi agitada durante a noite. Foi concentrada e, então retomada em água. Em seguida, foi acidificada com ácido clorídrico a 1 M e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para gerar 87 mg do composto do título (rendimento: 82,6%).

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

A uma solução de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (0,087 g, 0,168 mmol) em metanol (2 ml), foi adicionado metanolato de sódio 0,5 M em metanol (0,354 ml, 0,177 mmol), e a reação foi agitada por 2 horas. Foi concentrada, retomada em diclorometano e hexanos e concentrada novamente para gerar 87 mg do composto do título (rendimento: 95,9%). MS (apci)  $m/z = 515,9$  (M-Na+2H).

Exemplo 179

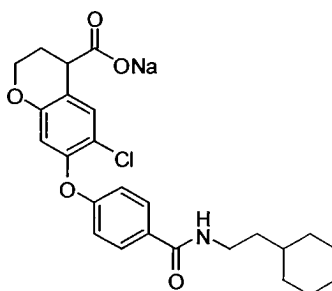
6-cloro-7-(4-(3,3-dimetilbutilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 178, substituindo 3,3-dimetilbutan-1-amina por 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol. MS (apci)  $m/z = 432,2$  (M-Na+2H).

Exemplo 180

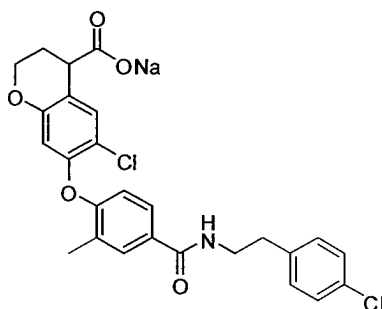
6-cloro-7-(4-(2-ciclo-hexiletilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 178, substituindo cloridrato de 2-ciclo-hexanamina por 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol e aumentando a quantidade de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina utilizada na Etapa A de 2,2 equivalentes para 3,5 equivalentes. MS (apci)  $m/z = 458,2$  (M-Na+2H).

#### Exemplo 181

#### 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



#### Etapa A: Preparo de 4-bromo-N-(4-clorofenetil)-3-metilbenzamida:

A uma suspensão de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (0,500 g, 2,325 mmols) em diclorometano (10 ml) e DMF (1 gota), foi adicionado diclorreto de oxalila (0,2231 ml, 2,558 mmols), e a reação foi agitada por 30 minutos. N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,8934 ml, 5,115 mmols) e 2-(4-clorofenil)etano-amina (0,3557 ml, 2,558 mmols) foram adicionadas, e a reação foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com ácido clorídrico 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por recristalização de EtOAc e hexanos para gerar 400 mg do composto do título (rendimento: 48,78%).

#### Etapa B: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-

metilfenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução de 4-bromo-N-(4-clorofenetil)-3-metilbenzamida (0,0831 g, 0,236 mmol), 6-cloro-7-hidroxicromano-4-carboxilato de etila (0,050 g, 0,195 mmol) e ácido 2-(dimetilamino) acético (0,0104 g, 0,101 mmol) em dioxano (1 ml) desgaseificado com argônio, foi adicionado carbonato de cézio (0,133 g, 0,409 mmol) e cloreto de cobre (I) (0,0100 g, 0,101 mmol). A reação foi lacrada em frasco com tampa de rosca e aquecida a 100 °C por 16 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente, em seguida, carregada diretamente em sistema Biotage SP1 SP1, eluindo com gradiente linear de 5-70% de EtOAc em hexanos para gerar 22 mg do composto do título (rendimento: 21%).

Etapa C: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)cromano-4-carboxílico:

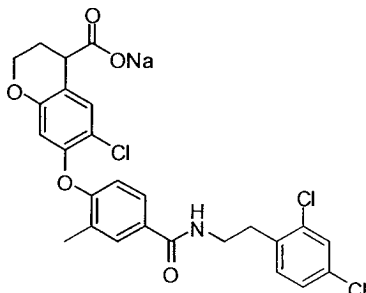
A uma solução de etil 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)cromano-4-carboxilato (0,022 g, 0,042 mmol) em 3:1 THF/etanol (2 ml), foi adicionado hidróxido de sódio 1 M (0,087 ml, 0,087 mmol). A reação foi agitada durante a noite e então concentrada. O resíduo foi retomado em água e acidificado com ácido clorídrico a 1 M e extraído duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina eluindo com 95:5:1 de diclorometano/metanol/ácido acético glacial para gerar 11 mg do composto do título (rendimento: 53%).

Etapa D: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

A uma solução de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)cromano-4-carboxílico (0,011 g, 0,0220 mmol) em metanol (2 ml), foi adicionado metanolato de sódio a 0,5 M em metanol (0,0462 ml, 0,0231 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi concentrada, e o resíduo foi diluído com diclorometano e hexanos, e concentrado novamente para gerar 11 mg do composto do título (rendimento: 95,8%). MS (apci) m/z = 500,0 (M-Na+2H).

Exemplo 182

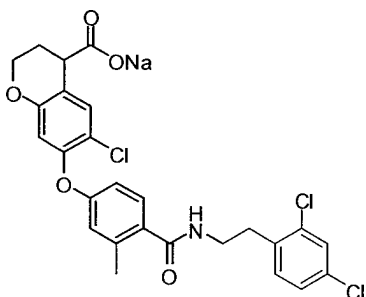
6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)cromano-4-carboxilato  
de sódio



- Preparado de acordo com o método do Exemplo 181, substituindo 2-(2,4-diclorofenil)etano-amina por 2-(4-clorofenil)etano-amina. MS (apci)  $m/z = 534,0$  (M-Na+2H).

Exemplo 183

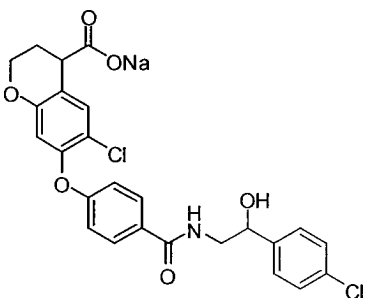
6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-metilfenóxi)cromano-4-carboxilato  
de sódio



- Preparado de acordo com o método do Exemplo 181, substituindo o ácido 4-bromo-2-metilbenzoico por ácido 4-bromo-3-metilbenzoico. MS (apci)  $m/z = 534,0$  (M-Na+2H).

Exemplo 184

6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-  
carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-

hidroxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,050 g, 0,13 mmol), cloridrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol (0,033 g, 0,16 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,030 ml, 0,17 mmol) e 3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-ol (0,018 g, 0,13 mmol) em DMF (1 ml), foi adicionado cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,031 g, 0,16 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Foi diluída com EtOAc e lavada com ácido cítrico 10%, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado. Foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi carregado em sistema Biotage SP1 SP1 com gradiente linear de 25-100% de EtOAc/hexanos para gerar 56 mg do composto do título (rendimento: 80%).

Etapa B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (0,056 g, 0,11 mmol) em solução 3:1 de THF/etanol (2 ml), foi adicionado hidróxido de sódio a 1 M (0,22 ml, 0,22 mmol), e a reação foi agitada por 16 horas. A reação foi concentrada, retomada em água, acidificada com ácido clorídrico a 1 M e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavados com cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para gerar 46 mg do composto do título (rendimento: 87%).

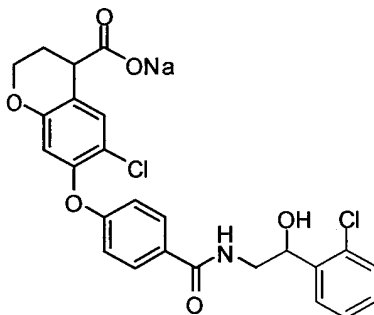
Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

A uma solução de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (0,046 g, 0,092 mmol) em metanol (1 ml), foi adicionado metanolato de sódio a 0,5 M em metanol (0,18 ml, 0,092 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Foi concentrada, retomada em diclorometano e hexanos e concentrada novamente para gerar 46 mg do composto do título (rendimento: 96%). MS

(apci)  $m/z = 501,8$  ( $M-Na+2H$ ).

Exemplo 185

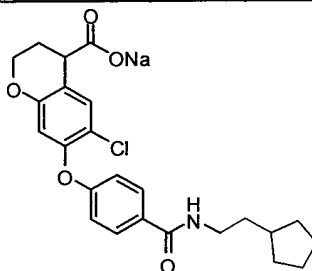
6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenil)-2-hidroxiethylcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- 5 Preparado de acordo com o método do Exemplo 184, trocando cloridrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol com cloridrato de 2-amino-1-(2-clorofenil)etanol. MS (apci)  $m/z = 501,8$  ( $M-Na+2H$ ).

Exemplo 186

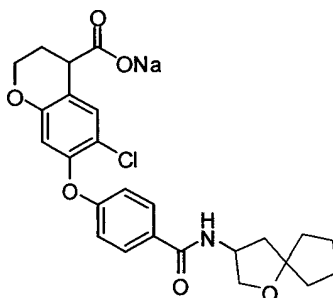
6-cloro-7-(4-(2-ciclopentyletilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



- 10 Preparado de acordo com o método do Exemplo 184, substituindo cloridrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol com 2-ciclopentiletanamina e omitindo N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. MS (apci)  $m/z = 444,2$  ( $M-Na+2H$ ).

Exemplo 187

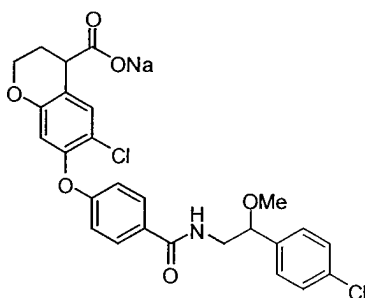
- 15 7-(4-(1-oxaspiro[4.4]nonan-3-ylcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de sódio



Preparado de acordo com o método do Exemplo 184, substituindo cloridrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol com 1-oxaspiro[4.4]nonan-3-amina e omitindo N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. MS (apci)  $m/z = 472,0$  (M-Na+2H).

## 5 Exemplo 188

6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoi)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de [N-[(p-nitrofenil)sulfonil]imino]feniliodinano:

A uma solução de 4-nitrobenzenossulfonamida (0,628 g, 3,10 mmols) e hidróxido de potássio (0,410 g, 6,21 mmols) em MeOH (10 ml) a 0 °C, foi adicionado diacetato de iodobenzeno (1,00 g, 3,10 mmols), e a reação foi deixada em repouso para aquecer até a temperatura ambiente e agitar por 4 horas. A reação foi filtrada, e os sólidos foram lavados com água e secos sob pressão negativa para gerar 980 mg do composto do título (rendimento: 78,1%).

Etapa B: Preparo de 2-(4-clorofenil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina:

A uma suspensão de 1-cloro-4-vinilbenzeno (0,1195 ml, 0,9957 mmol), hexafluorofosfato de tetrakis(acetonitrila)cobre (I) (0,01856 g, 0,04979 mmol) e peneiras moleculares de 4 angstroms (300 mg) em acetonitrila seco (2,5 ml) desgaseificado com argônio, foi adicionado [N-[(p-nitrofenil)sulfonil]imino]feniliodinano (0,6037 g, 1,494 mmol) em forma de sólido durante 2 horas em alíquotas. A suspensão foi agitada durante a noite sob argônio, em seguida, carregada diretamente em sistema Biotage SP1, eluindo com gradiente linear de 2-30% de EtOAc em hexanos para gerar 276 mg do composto do título (rendimento: 81,8%).

Etapa C: Preparo de N-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-4-nitrobenzenosulfonamida:

2-(4-Clorofenil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina (0,276 g, 0,815 mmol) foi dissolvido em 8 ml de metanol e 4 ml de diclorometano. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 dias e, então, concentrada. O material bruto foi carregado em sistema Biotage SP1, eluindo com gradiente linear de 5-50% de EtOAc em hexanos para gerar 231 mg do composto do título (rendimento: 76,5%).

Etapas D: Preparo de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamato de terc-butila:

Uma solução de N-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-4-nitrobenzenosulfonamida (0,231 g, 0,6230 mmol), benzenotiol (0,1910 ml, 1,869 mmol) e carbonato de potássio (0,3444 g, 2,492 mmols) em 49:1 acetonitrila/DMSO (15 ml) foi aquecida a 50 °C por 3 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente e dicarbonato de di-terc-butila (0,6798 g, 3,115 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 hora. Foi concentrada e o material bruto foi carregado diretamente em sistema Biotage SP1, eluindo com gradiente linear de 5-40% de EtOAc em hexanos para gerar 129 mg do composto do título (rendimento: 72,46%).

Etapas E: Preparo de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietanamina:

A uma solução de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamato de terc-butila (0,129 g, 0,451 mmol) em diclorometano (5 ml), foi adicionado ácido trifluoracético (5 ml), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi concentrada e retomada em água. Hidróxido de sódio (1M) foi adicionado até que o pH fosse >13. A mistura foi extraída duas vezes com diclorometano, e as camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para gerar 71 mg do composto do título (rendimento: 84,7%).

Etapas F: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietanamina (0,071 g, 0,38 mmol), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,060 g, 0,16 mmol) e 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,022 g, 0,16 mmol) em DMF (1 ml), foi adicionado cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,037 g, 0,19 mmol), e a reação foi agi-

tada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com ácido clorídrico a 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi carregado em sistema Bio-  
 5 tage SP1, eluindo com gradiente linear de 5-70% de EtOAc em hexanos para gerar 67 mg do composto do título (rendimento: 77%).

Etapa G: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

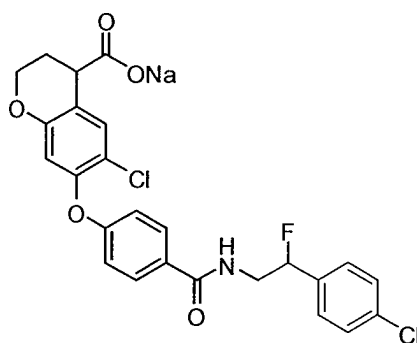
A uma solução de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-  
 10 metoxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (0,067 g, 0,12 mmol) em 3:1 THF/etanol (2 ml), foi adicionado hidróxido de sódio a 1 M (0,26 ml, 0,26 mmol). A reação foi agitada por 16 horas e, então, concentrada, diluída com água e acidificada com ácido clorídrico a 1 M. A mistura foi extraída duas vezes com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram  
 15 lavadas com cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para gerar 56 mg do composto do título (rendimento: 88%).

Etapa F: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

A uma solução de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-  
 20 metoxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (0,056 g, 0,108 mmol) em metanol (2 ml), foi adicionado metanolato de sódio a 0,5 M em metanol (0,228 ml, 0,114 mmol), e a reação foi agitada por 16 horas. A reação foi concentrada, e o resíduo foi retomado em diclorometano e hexanos e con-  
 25 centrado para gerar 56 mg do composto do título (rendimento: 95,9%). MS (apci) m/z = 515,8 (M-Na+2H).

Exemplo 189

6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoretilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio



Etapa A: Preparo de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(trimetilsililóxi) acetonitrila:

A uma solução de 2,4-diclorobenzaldeído (1,00 g, 5,71 mmols) em trimetilsilanocarbonitrila pura (7,62 ml, 57,1 mmols), foi adicionado iodeto de zinco (II) (0,0912 g, 0,286 mmol). A reação foi agitada por 3 horas, em seguida, diluída com EtOAc e lavada duas vezes com bicarbonato de sódio saturado e uma vez com cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para gerar 1.57 g do composto do título (rendimento: 100%).

Etapa B: Preparo de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoracetonitrila:

A uma solução de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(trimetilsililóxi)acetonitrila (1,57 g, 5,73 mmols) em diclorometano (20 ml) sob argônio a -78 °C, foi adicionado trifluoreto de (dietilamino)enxofre (1,51 ml, 11,5 mmols) em gotas durante 15 minutos. A reação foi agitada nesta temperatura por 20 minutos, em seguida, aquecida para 0°C e deixada sob agitação por mais 30 minutos. A reação foi despejada sobre uma mistura de água gelada e bicarbonato de sódio saturado e deixada sob agitação por 30 minutos. A mistura foi extraída com éter duas vezes, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas para gerar 1,05 g do composto do título (rendimento: 89%).

Etapa C: Preparo de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoretano-amina:

A uma solução de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoracetonitrila (0,263 g, 1,29 mmol) em THF (2 ml), foi adicionado complexo borano-DMS (0,134 ml, 1,42 mmol), e a reação foi aquecida para refluxo sob argônio por uma hora. A reação foi resfriada até temperatura ambiente, e 0,4 ml de ácido clorídrico concentrado foi adicionado. A mistura da reação foi novamente aquecida

para refluxo por 30 minutos, em seguida, resfriada até temperatura ambiente e tratada com hidróxido de sódio a 1 M até que o pH atingisse 13. A reação foi extraída três vezes com éter, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas com carbonato de potássio anidro, filtradas e concentradas para gerar 217 mg do composto do título (rendimento: 80,9%).

Etapa C: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoretilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoretano-amina (0,126 g, 0,606 mmol), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (0,114 g, 0,303 mmol) e 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,0412 g, 0,303 mmol) em DMF (2 ml), foi adicionado cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0697 g, 0,363 mmol). A reação foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente. Foi diluída com EtOAc e lavada com ácido clorídrico a 1 M, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi carregado em sistema Biotage SP1 SP1, eluindo com gradiente linear de 5-50% de EtOAc em hexanos para gerar 161 mg do composto do título (rendimento: 93,8%).

Etapa D: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoretilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução de 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoretilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (0,161 g, 0,284 mmol) em 3:1 THF/etanol (4 ml), foi adicionado hidróxido de sódio (0,341 ml, 0,341 mmol), e a reação foi agitada por 3 dias em temperatura ambiente. A reação foi concentrada, retomada em água, acidificada com ácido clorídrico a 1 M e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para gerar 121 mg do composto do título (rendimento: 79,7%).

Etapa E: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoretilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio:

A uma solução de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoretilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (0,122 g, 0,226 mmol) em metanol (2 ml), foi adicionado metanolato de sódio a 0,5 M em metanol (0,476 ml, 0,238 mmol), e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi

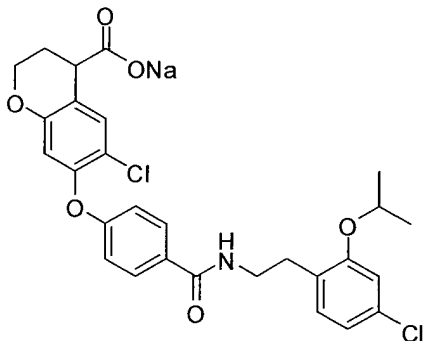
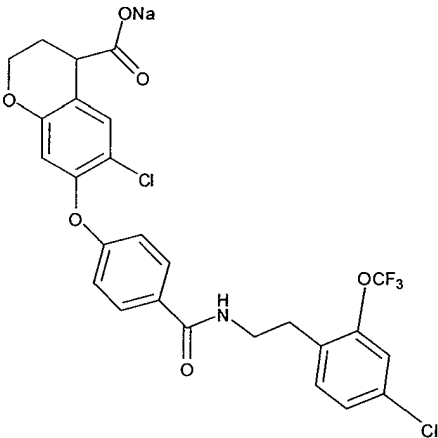
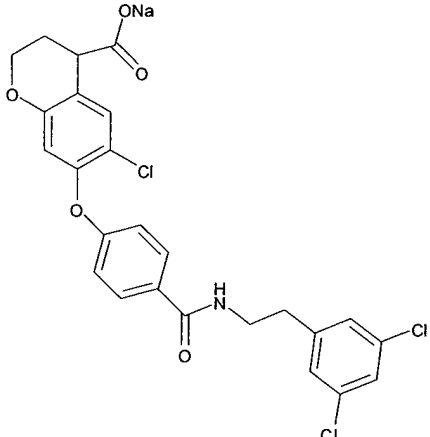
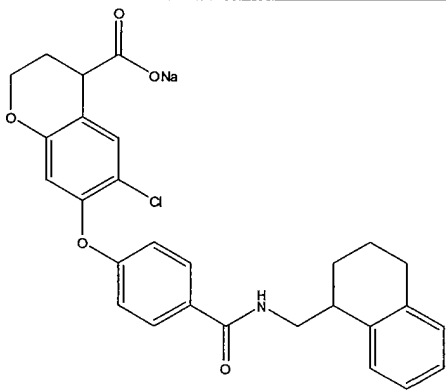
5 concentrada, retomada em diclorometano e hexanos e concentrada novamente para gerar 122 mg do composto do título em forma de sólido branco (rendimento: 96,1%). MS (apci)  $m/z = 537,7$  (M-Na+2H).

A Tabela 1 fornece compostos adicionais que foram produzidos pelos métodos descritos neste relatório.

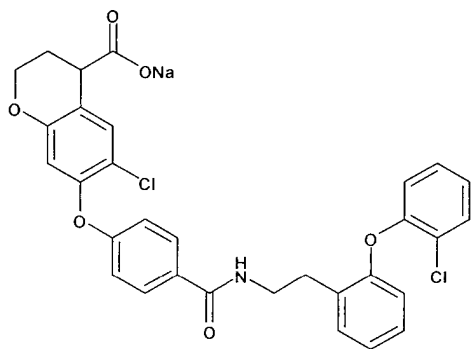
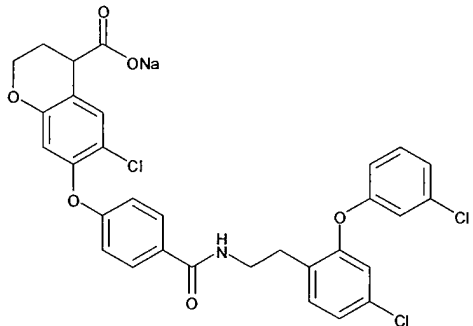
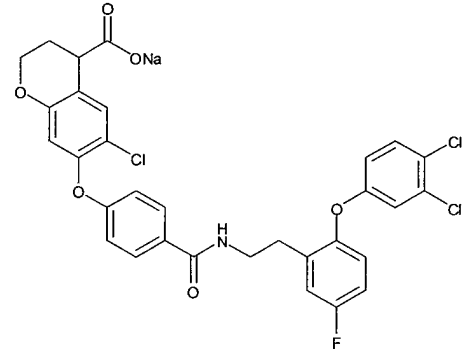
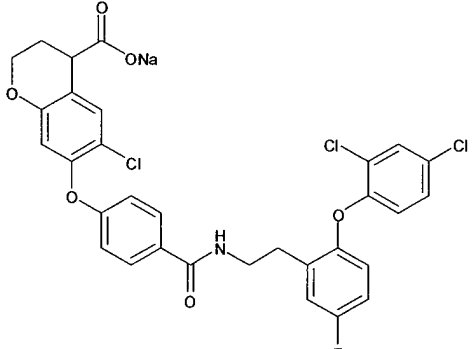
| Ex. nº | Estrutura | Nome                                                                                            | Dados de MS ou $^1\text{H}$ RMN   |
|--------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 190    |           | 6-cloro-7-(4-(3,5-dimetoxifenetil-carbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio               | LCMS (APCI) = 512,2 (M-Na+2H)     |
| 191    |           | 6-cloro-7-(4-(3-cloro-2-metoxifenetil-carbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio           | LCMS (APCI) = 516,1 (M-Na+2H)     |
| 192    |           | 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenetil-carbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio | LCMS (APCI) = 554,1 (M-Na+2H)     |
| 193    |           | 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-cloro-cromano-4-carboxilato de sódio  | MS (apci) $m/z = 495,9$ (M-Na+2H) |

| Ex. nº | Estrutura | Nome                                                                                                             | Dados de MS ou $^1\text{H}$ RMN  |
|--------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 194    |           | 6-cloro-7-(4-(2-(1-(4-(trifluormetil)fenil)-1H-pirrol-2-il)etil-carbamo-il)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio | MS (apci) m/z = 584,9 (M-Na+2H)  |
| 195    |           | 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoretilcarbamo-il)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio                   | MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H),   |
| 196    |           | 6-cloro-7-(4-(2-etilfenetilcarbamo-il)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio                                      | MS (apci) m/z = 480,0 (M-Na+2H), |
| 197    |           | 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio                  | MS (apci) m/z = 537,7 (M-Na+2H), |

| Ex. nº | Estrutura | Nome                                                                                              | Dados de MS ou $^1\text{H}$ RMN |
|--------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 198    |           | 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-etoxifenilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio                 | MS (apci) m/z = 530 (M-Na+2H),  |
| 199    |           | 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(ciclopropilmetóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio | MS (apci) m/z = 556 (M-Na+2H),  |
| 200    |           | 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-metóxi-etóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio    | MS (apci) m/z = 560 (M-Na+2H),  |
| 201    |           | 6-cloro-7-(4-(4,5-dicloro-2-etóxi-fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio          | MS (apci) m/z = 564 (M-Na+2H),  |

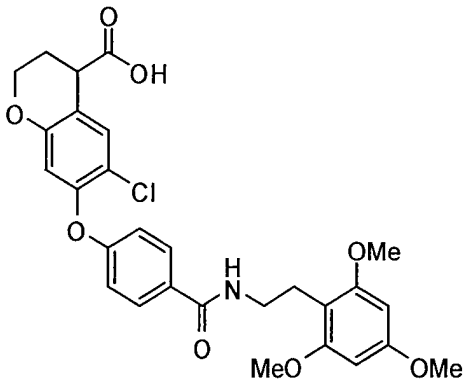
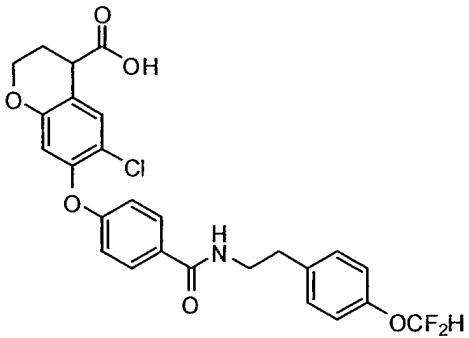
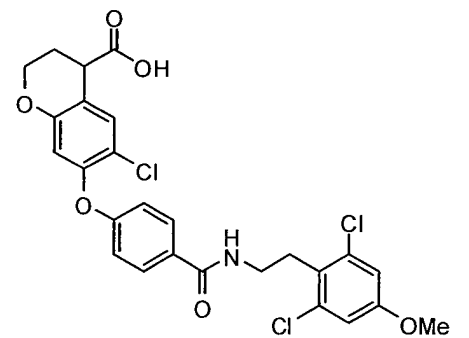
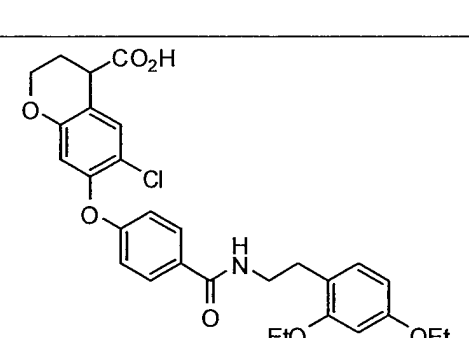
| Ex. nº | Estrutura                                                                           | Nome                                                                                                | Dados de MS ou $^1\text{H}$ RMN |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 202    |    | 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-isopropóxi-fenetil-carbamo-il)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio         | MS (apci) m/z = 544 (M-Na+2H),  |
| 203    |   | 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluór-metó-xi)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio    | MS (apci) m/z = 570 (M-Na+2H),  |
| 204    |  | 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetil-carbamo-il)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio                   | MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H),  |
| 205    |  | 6-cloro-7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio | MS (apci) m/z = 492 (M-Na+2H),  |

| Ex. nº | Estrutura | Nome                                                                                          | Dados de MS ou $^1\text{H}$ RMN    |
|--------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 206    |           | 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenóxi) fenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio       | MS (apci) m/z = 578,1<br>(M+2H-Na) |
| 207    |           | 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fenoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio          | MS (apci) m/z = 578,1<br>(M+2H-Na) |
| 208    |           | 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(4-clorofenóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio | MS (apci) m/z = 612,1<br>(M+2H-Na) |
| 209    |           | 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorofenóxi) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio        | MS (apci) m/z = 578,1<br>(M+2H-Na) |

| Ex. nº | Estrutura                                                                           | Nome                                                                                              | Dados de MS ou $^1\text{H}$ RMN    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 210    |    | 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio             | MS (apci) m/z = 578,1<br>(M+2H-Na) |
| 211    |   | 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-clorofenóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio     | MS (apci) m/z = 612,0<br>(M+2H-Na) |
| 212    |  | 6-cloro-7-(4-(2-(3,4-diclorofenóxi)-5-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio | MS (apci) m/z = 630,0<br>(M+2H-Na) |
| 213    |  | 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenóxi)-5-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio | MS (apci) m/z = 630,0<br>(M+2H-Na) |

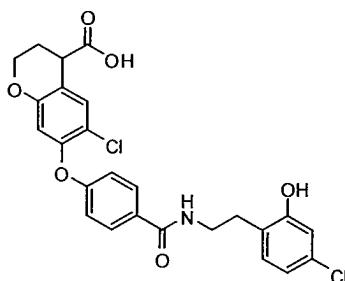
| Ex. nº | Estrutura | Nome                                                                                             | Dados de MS ou $^1\text{H}$ RMN |
|--------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 214    |           | 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-fluoretó-xi)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio    | MS (apci) m/z = 547,9 (M+2H-Na) |
| 215    |           | 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-flúor-propó-xi)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio | MS (apci) m/z = 562 (M+2H-Na)   |
| 216    |           | 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-metoxifenetilcarbamo-il)fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio            | MS (apci): 515,9 (M+2H-Na)      |
| 217    |           | 6-cloro-7-(4-(2,6-dimetoxifenetilcarbamo-il)fenóxi) cromano-4-carboxilato de sódio               | MS (apci): 512,0 (M+2H-Na)      |

| Ex. nº | Estrutura | Nome                                                                                           | Dados de MS ou $^1\text{H}$ RMN                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 218    |           | Ácido 5-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico                      | MS (apci, pos)<br>m/z = 486                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 219    |           | Ácido 7-(4-((1-(4-clorofenil) ciclopropil)metilcarbamoil) fenóxi)-6-cianocromano-4-carboxílico | MS (apci, pos)<br>m/z = 503                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 220    |           | Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxietilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico                         | MS (apci, pos)<br>m/z = 468                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 221    |           | Ácido 7-(4-(2,4-bis(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxílico        | $^1\text{H}$ RMN (400 MHz, D6 DM-SO) $\delta$ 8,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,83-7,81 (c, 2H), 7,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,55 (s, 1H), 6,91 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,51 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,55-3,52 (c, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,76 (m, 1H) |

| Ex. nº | Estrutura                                                                           | Nome                                                                         | Dados de MS ou $^1\text{H}$ RMN |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 222    |    | Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4,6-trimetoxifenetil)fenóxi)cromano-4-carboxílico      | MS (apci, pos)<br>$m/z = 542$   |
| 223    |   | Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(difluorometóxi)fenetil)fenóxi)cromano-4-carboxílico   | MS (apci, pos)<br>$m/z = 518$   |
| 224    |  | Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dicloro-4-metoxifenetil)fenóxi)cromano-4-carboxílico | MS (apci, pos)<br>$m/z = 552$   |
| 225    |  | Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diétóxi)fenetil)fenóxi)cromano-4-carboxílico         | MS (apci, pos)<br>$m/z = 540$   |

| Ex. nº | Estrutura | Nome                                                                                  | Dados de MS ou $^1\text{H}$ RMN  |
|--------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 226    |           | Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico | MS (esi, pos) $m/z = 546$        |
| 227    |           | Ácido 6-cloro-7-(4-(4-etóxi-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico     | MS (esi + apci, pos) $m/z = 526$ |
| 228    |           | Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etóxi-4-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico     | MS (esi + apci, pos) $m/z = 526$ |
| 229    |           | Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico | MS (apci, pos) $m/z = 532$       |
| 230    |           | Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fluorfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico      | MS (esi + apci, pos) $m/z = 504$ |

| Ex. nº | Estrutura | Nome                                                                                               | Dados de MS ou <sup>1</sup> H RMN |
|--------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 231    |           | Ácido 6-cloro-7-(4-((5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico | MS (apci, pos) m/z = 512          |
| 232    |           | Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico   | MS (esi + apci, pos) m/z = 560    |

Exemplo 233Ácido 6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico

Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-

5 metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma suspensão de cloridrato de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina (Preparo 8; 23,4 g, 105 mmols) em DCM (200 ml), foi adicionada trietilamina (16,8 ml, 120 mmols), e a mistura foi permitida que se agitasse por 30 minutos (sólidos não se dissolveram). A esta, foi adicionado em sequência ácido 4-(6-cloro-4-(etoxycarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1; 37,8 g, 100 mmols, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (15,4 g, 100 mmols) e cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (23,1 g, 120 mmols), e foi permitido que a reação agitasse durante a noite (todos os sólidos dissolveram após 2 horas). A reação foi diluí-

da com EtOAc (600 ml) e lavada com alíquotas de 600 mL de HCl a 1 M, bicarbonato aquoso saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi retomado em acetato de etila quente (500 ml) e cristalizado pela adição de hexanos (1,5 L) para gerar 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (51,1 g, 93,9 mmols).

Etapa B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (31,0 g, 56,9 mmols) em 3:1 THF/EtOH (200 ml), foi adicionado hidróxido de sódio (120 ml, 120 mmols), e foi permitido que a reação agitasse durante a noite em temperatura ambiente, em cujo momento, esta tinha concluído como determinado por cromatografia em camada fina. A reação foi concentrada para volume de aproximadamente 25%, retomada em 100 ml de EtOH e 100 ml de água e acidificada com 10 ml de HCl concentrado com agitação. O produto separou-se inicialmente em óleo, porém tornou-se sólido. Os sólidos foram coletados por filtração e lavados com 200 ml de água para gerar ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (24,7 g, 47,8 mmols) em forma de sólido branco.

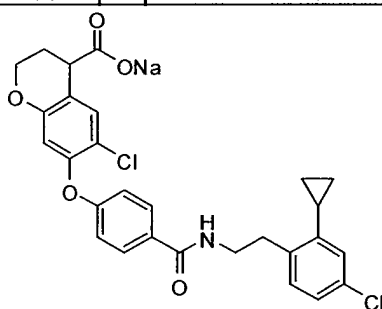
Etapa C: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução agitada e resfriada (0 °C) de tricloreto de boro em diclorometano (13,6 mL; 1,0 M; 7 eq.), foi adicionado, em alíquotas durante 2 minutos, ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico sólido (1,0 g; 1,94 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi deixada em repouso para que aquecesse até temperatura ambiente, em seguida, agitada por 8 horas e aquecida a 35 °C por 24 horas. A reação foi suprimida com 5 mL de água (efervescência significativa observada enquanto os primeiros 2 mL eram adicionados) e, depois, 6 mL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado foram adicionados para levar o pH para 4. Durante o último 1 mL adicionado, quantidades

significativas de precipitados se formaram na camada orgânica mais baixa. O banho morno foi removido e substituído por banho gelado. O material foi agitado por 5 minutos em banho gelado, em seguida, os sólidos foram coletados em filtro vitrificado médio e lavados uma vez com 5 mL de MTBE resfriado. Este material foi purificado por cromatografia com metanol em acetato de etila em equipamento Biotage para fornecer o ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico desejado (195 mg). MS (apci, neg)  $m/z$  = 500.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, D6 DMSO)  $\delta$  8,45 (t, 1H), 7,82, (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,60 (t, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

#### Exemplo 234

Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico e preparo de sal de sódio



Etapa A: Preparo de 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil) fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1; 1,32 g; 3,52 mmols), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,59 g; 3,85 mmols) e 2-(2-bromo-4-clorofenil)etano-amina (Preparo 5; 0,904 g; 3,85 mmols) em dimetilformamida seca (10 mL), foi adicionado cloridrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (0,806 g; 4,02 mmols) em temperatura ambiente. Após agitação em temperatura ambiente por 5 horas, a solução foi diluída com 100 mL de água, agitada por mais 10 minutos e então extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (Biotage 40M), eluindo com hexano e acetato de

etila para fornecer 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila em forma de sólido branco (1,21 g). MS (apci, pos)  $m/z = 594$ .

Etapa B: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma suspensão agitada de 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (129 mg; 0,22 mmol) em 2 mL de tolueno, foram adicionados sucessivamente água (0,1 mL), fosfato de potássio (138 mg; 0,65 mmol), triciclo-hexilfosfina (24 mg; 0,087 mmol) e ácido ciclopropilborônico (0,435 mmol) em temperatura ambiente com agitação. Um balão de nitrogênio com válvula de purgação de três vias foi unido ao frasco que foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. Acetato de paládio (II) (10 mg; 0,043 mmol) foi adicionado e, novamente, o frasco foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. A mistura foi agitada em banho de óleo definido para 100 °C sob o balão de nitrogênio. Após 4 horas, a mistura foi resfriada até temperatura ambiente. A mistura foi diluída com 10 mL de EtOAc e 5 mL de água, transferida para um funil separador e, após agitação, a camada orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer um óleo marrom. Esse material foi purificado por cromatografia em sílica-gel em coluna Biotage 25S, eluindo com 75/25 hexano/EtOAc para fornecer 83 mg de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila em forma de óleo incolor. MS (apci, pos)  $m/z = 554$ .

Etapa C: Preparo de ácido de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetil carbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (83 mg; 0,15 mmol) em mistura de 1,4 mL de tetra-hidrofurano e 0,7 mL de etanol, agitada em temperatura ambiente, foi adicionado 0,60 mL de hidróxido de sódio aquoso a 1 M. A mistura ligeiramente turva resultante foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente por 1 hora, após a qual, a reação foi determinada concluída por cromatografia em camada fina (90/10/1 clorofór-

mio/metanol/HOAc). A mistura da reação foi diluída com 5 mL de EtOAc e 2,5 mL de HCl a 1 M, em seguida, transferida para um funil separador. Após agitação, a camada orgânica foi lavada com 2 mL de salmoura, em seguida, seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 61 mg de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico em forma de óleo incolor. MS (apci, pos)  $m/z$  = 526

Etapa D: Isolamento do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A mistura racêmica de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico foi dissolvida em metanol e sua resolução obtida por cromatografia com fluido supercrítico em coluna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) e eluição com metanol/dióxido de carbono a 10 MPa (100 bar), utilizando injeções de 1 mL e vazão de 70 mL/min. A coleta de frações contendo o pico 2 e a remoção de substâncias voláteis forneceram o Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico. MS (apci, pos)  $m/z$  = 526. Pureza quiral (ee) >98% como medida com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmico.

Etapa E: Preparo do sal de sódio do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

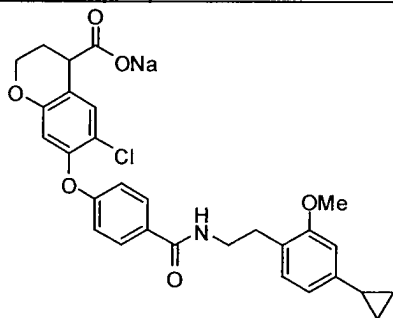
O material obtido na Etapa D (pico 2; 83 mg) foi dissolvido em 1 mL de metanol, e 0,026 mL de metóxido de sódio a 25% em metanol foi adicionado. O solvente foi evaporado, e o resíduo evaporado do éter para fornecer 60 mg do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico, sal de sódio em forma de sólido esbranquiçado. MS (apci, pos):  $m/z$  = 526.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, D6 DMSO)  $\delta$  8,58 (t, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 4,21 (dt, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,47 (q, 2H), 3,22 (t, 1H), 2,99 (t, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,09 (t, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), Rotação óptica:  $[\alpha]_{25D} = -16,63^\circ$  (c = 1,00, MeOH).

Durante a separação quiral descrita na Etapa D, frações conten-

do pico 1 foram coletadas para fornecer o Enantiômero 1 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico. MS (apci, pos)  $m/z$  = 526. Pureza quiral (ee) >98% como medida com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmica. O sal de sódio do Enantiômero 1 foi então preparado em maneira semelhante àquela apresentada na Etapa E. MS (apci, pos)  $m/z$  = 526. O sal de sódio do Enantiômero 1 demonstrou ser menos ativo do que o sal de sódio do Enantiômero 2 quando testado em um ensaio descrito no Exemplo A.

#### Exemplo 235

10 Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico e preparo de sal de sódio



Etapa A: Preparo de 7-(4-(2-metóxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1; 1,90 g; 5,04 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,85 g; 5,55 mmols) e 2-(2-metóxi-4-bromofenil)etano-amina (Preparo 6; 1,28 g; 5,55 mmols) em dimetilformamida seca (15 mL), foi adicionado cloridrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (1,16 g; 6,05 mmols) em temperatura ambiente. Após agitação em temperatura ambiente por 4 horas, a solução foi diluída com 150 mL de água, agitada por mais 10 minutos e, então, extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). HCl aquoso (1M, 50 mL) foi adicionado para permitir a separação em camadas. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (Biotage 40M), eluindo com hexano e acetato de etila para fornecer 7-(4-(2-metóxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-

clorocromano-4-carboxilato de etila em forma de sólido amarelo-claro (1.81 g). MS (apci, pos)  $m/z$  = 590.

Etapa B: Preparo de 7-(4-(2-metóxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila:

5                   A uma suspensão agitada de 7-(4-(2-metóxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato (130 mg; 0,22 mmol) em 2 mL de tolueno, foram adicionados sucessivamente 0,1 mL de água, fosfato de potássio (141 mg; 0,66 mmol), triciclo-hexciclo-hexilfosfina (25 mg; 0,08 mmol) e ácido ciclopropilborônico (38 mg; 0,44 mmol) em tem-  
10 peratura ambiente com agitação. Um balão de nitrogênio com válvula de purgação de três vias foi unido ao frasco que foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. Acetato de paládio (II) (10 mg; 0,04 mmol) foi adicionado e, novamente, o frasco foi esvaziado e recarregado cinco vezes com nitrogênio. A mistura foi então agitada em banho de óleo definido para  
15 100 °C sob o balão de nitrogênio. Após 3,5 horas, a mistura foi resfriada até temperatura ambiente, e a reação foi determinada concluída por cromatografia em camada fina (50/50 hexano/EtOAc). A mistura foi diluída com 10 mL de EtOAc e 5 mL de água. A mistura foi transferida para um funil separador e, após agitação, a camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evapo-  
20 rada para fornecer um óleo marrom. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel em coluna 25S Biotage, eluindo com 75/25 hexano/EtOAc para fornecer 73 mg de etil 7-(4-(2-metóxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato em forma de óleo incolor. MS (apci, pos)  $m/z$  = 550.

25 Etapa C: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

                  A uma solução de 7-(4-(2-metóxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocromano-4-carboxilato de etila (0,07 g; 0,133 mmol) em mistura de 1,2 mL de THF e 0,6 mL de etanol agitado em  
30 temperatura ambiente, foi adicionado 0,53 mL de NaOH aquoso a 1 M. A mistura ligeiramente turva resultante foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente. Após 1 hora, a mistura da reação foi diluída com 6 mL de E-

tOAc e 3 mL de HCl aquoso a 1 M, então, transferida para um funil separador. Após agitação, a camada orgânica foi lavada com 2 mL de salmoura, em seguida, seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 62 mg de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico em forma de óleo incolor. MS (apci, pos)  $m/z$  = 523.

Etapa D: Isolamento do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A mistura racêmica de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico foi dissolvida em metanol e sua resolução obtida por cromatografia com fluido supercrítico em coluna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) e eluição com metanol/dióxido de carbono a 10 MPa (100 bar), utilizando injeções de 1 mL e vazão de 60 mL/min. A coleta de frações contendo o pico 2 e a remoção de substâncias voláteis forneceram o Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico. MS (apci, pos)  $m/z$  = 522. Pureza quiral (ee) >98% como medida com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmica.

Etapa E: Preparo do sal de sódio do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

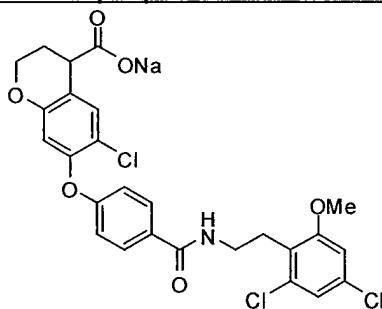
O material obtido acima (pico 2; ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico; 10,7 g, 20,5 mmols) foi retomado em 40 mL de THF e 75 mL EtOH. A solução foi tratada com metóxido de sódio (41,0 mL de 0,5 M em metanol, 20,5 mmols). A mistura permaneceu dissolvida e foi agitada por 5 minutos. Os lados do frasco foram enxaguados com 50 mL de etanol, e a mistura foi concentrada sob vácuo. EtOH (100 mL) foi adicionado e a mistura foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi colocado sob alto vácuo a 55 ° C (temperatura em banho de areia) por 60 horas para fornecer (S)-6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxilato de sódio (11,3 g, 20,8 mmols) em forma de sólido branco. MS (apci, pos)  $m/z$  = 522.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, D6 DMSO)  $\delta$  7,82 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,91 (dd, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,77 (s,

3H), 3,38 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

Durante a separação quiral descrita na Etapa D, frações contendo o pico 1 foram coletadas para fornecer o Enantiômero 1 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico. MS (apci, pos)  $m/z$  = 522. Pureza quiral (ee) >98% como medida com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmico. O sal de sódio do Enantiômero 1 foi então preparado em maneira semelhante àquela apresentada na Etapa E. MS (apci, pos)  $m/z$  = 522. O sal de sódio do Enantiômero 1 demonstrou ser menos ativo do que o sal de sódio de Enantiômero 2 quando testado em um ensaio descrito no Exemplo A.

#### Exemplo 236

Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico e preparo de sal de sódio



15 Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma solução de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1; 0,75 g; 2,0 mmols), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol e 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)etanamina (Preparo 7; 0,48 g, 2,19 mmols) em 6 mL de DMF, agitada em temperatura ambiente, foi adicionado cloridrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida sólido (0,46 g; 2,4 mmols). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite por conveniência. A solução foi diluída com 60 mL de água e, após agitação por 10 minutos, a mistura foi transferida para um funil separador e extraída com 30 mL de EtOAc. HCl a 1 M (30 mL) foi adicionado para permitir a separação em camadas. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-

gel em coluna 40M Biotage 40M, eluindo com 70/30 hexano/EtOAc, para fornecer 0,56 g de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila em forma de vidro branco. MS (apci, pos)  $m/z$  = 578.

- 5                    Etapa B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico: A uma solução de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato (0,56 g; 0,97 mmol) em mistura de 10 mL de tetra-hidrofurano e 5 mL de etanol, agitada em temperatura ambiente, foram adicionados 3,9 mL de hidró-
- 10 xido de sódio aquoso a 1 M. A mistura ligeiramente turva resultante foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente. A mistura da reação foi despejada em funil separador contendo 100 mL de acetato de etila e 50 mL de ácido clorídrico aquoso a 1 M. Após agitação, a camada orgânica foi lavada com 20 mL de salmoura, em seguida, seca com sulfato de sódio e evaporada para fornecer 0,60 de óleo amarelo-claro. Para converter para o sal de
- 15 sódio, o material foi dissolvido em 10 mL de metanol, e 0,22 mL de metóxido de sódio a 25% em metanol foi adicionado. O solvente foi evaporado, e o resíduo evaporado do éter para fornecer 0,54 g de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico em forma de
- 20 vidro esbranquiçado. MS (apci, pos)  $m/z$  = 550. MS (apci, neg)  $m/z$  = 548.

Etapa C: Isolamento do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

- A mistura racêmica de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico foi dissolvida em metanol e sua resolução obtida por cromatografia com fluido supercrítico em co-
- 25 lona CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) e eluição com metanol/dióxido de carbono a 100 bar, utilizando injeções de 1 mL e vazão de 70 mL/min. A coleta de frações contendo o pico 2 e a remoção de substâncias voláteis forneceram o Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-
- 30 metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico. MS (apci, pos)  $m/z$  = 550. Pureza quiral (ee) >98% como medida com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmico.

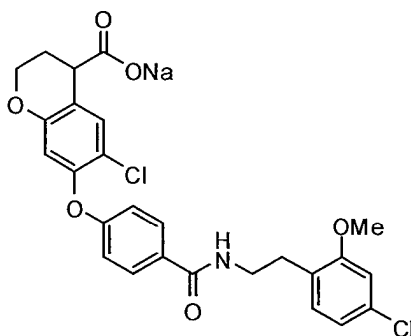
Etapa D: Preparo do sal de sódio do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

O material obtido na Etapa C (pico 2; 0,56 g; 0,97 mmol)) foi dissolvido em 10 ml de metanol, e 0,22 mL de metóxido de sódio 25% em metanol foi adicionado. O solvente foi evaporado, e o resíduo evaporado do éter para fornecer 0,54 g do sal de sódio do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil) fenóxi) cromano-4-carboxílico em forma de vidro esbranquiçado. MS (apci, pos) m/z = 550. MS (apci, neg) m/z = 548. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,50 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,23 (dt, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 3,29 (t, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,81 (m, 1H).

Durante a separação quiral descrita na Etapa C, frações contendo o pico 1 foram coletadas para fornecer o Enantiômero 1 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 550. Pureza quiral (ee) >98% como medida com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmico. O sal de sódio do Enantiômero 1 foi então preparado em maneira semelhante àquela apresentada na Etapa D. MS (apci, pos) m/z = 550. O sal de sódio do Enantiômero 1 demonstrou ser menos ativo do que o sal de sódio de Enantiômero 2 quando testado em um ensaio descrito no Exemplo A.

Exemplo 237

Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico e preparo de sal de sódio



Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

A uma suspensão de cloridrato de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina (Preparo 8; 23,4 g, 105 mmols) em DCM (200 ml) foi adicionada trietilamina (16,8 ml, 120 mmols), e foi permitido que a mistura se agitasse por 30 minutos (sólidos não se dissolveram). A esta, foi adicionado em sequência ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1; 37,8 g, 100 mmols), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (15,4 g, 100 mmols) e cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (23,1 g, 120 mmols), sendo permitido que a reação se agitasse durante a noite (todos os sólidos se dissolveram após 2 horas). A reação foi diluída com EtOAc (600 ml) and lavada com alíquotas de 600 mL de HCl a 1 M, bicarbonato aquoso saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi retomado em acetato de etila quente (500 ml) e cristalizado pela adição de hexanos (1,5 L) para gerar etil 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato (51,1 g, 93,9 mmol)s.

Etapa B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A uma solução de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (31,0 g, 56,9 mmols) em 3:1 THF/EtOH (200 ml), foi adicionado hidróxido de sódio (120 ml, 120 mmols), e foi permitido que a reação agitasse durante a noite em temperatura ambiente, e, a essa altura, estava concluída conforme determinado por cromatografia em camada fina. A reação foi concentrada para volume de aproximadamente 25%, retomada em 100 ml de EtOH e 100 ml de água e acidificada com 10 ml de HCl concentrado com agitação. O produto separou-se inicialmente em óleo, porém tornou-se sólido. Os sólidos foram coletados e lavados com 200 ml de água para gerar ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (24,7 g, 47,8 mmol) em forma de sólido branco.

Etapa C: Isolamento do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A mistura racêmica de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-

metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico foi dissolvida em metanol e sua resolução foi obtida por cromatografia com fluido supercrítico em coluna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) e eluição com metanol/dióxido de carbono a 10 MPa (100 bar), utilizando injeções de 1 mL e vazão de 70 mL/min. A coleta de frações contendo o pico 2 e a remoção de substâncias voláteis forneceram o Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 516. Pureza quiral (ee) >98% conforme medida com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmico.

10 Etapa D: Preparo do sal de sódio do Enantiômero 2 do ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

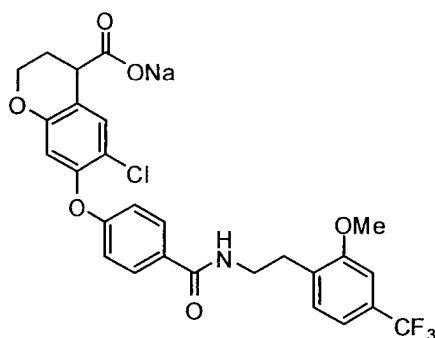
O material obtido acima (pico 2; 32,4 g, 62,7 mmols) foi suspenso em THF (55 ml) e EtOH (100 ml) foi adicionado, seguido por metalonato de sódio em metanol (125 ml, 62,7 mmols), e foi permitido que a reação agitasse por 2 minutos, momento em que todos se precipitaram da solução. A mistura foi diluída com EtOH (300 ml) e concentrada no evaporador rotativo. O resíduo foi retomado em 500 ml de EtOH e concentrado duas vezes para remover qualquer resíduo de MeOH e fornecer ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico, sal de sódio do Enantiômero 2 em sólido de fluxo livre. MS (apci, pos) m/z = 516. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,42 (br s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), Rotação óptica: [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = -17,46° (c = 1,00, MeOH).

25 Durante a separação quiral descrita na Etapa C, frações contendo o pico 1 foram coletadas para fornecer o Enantiômero 1 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 516. Pureza quiral (ee) >98% como medida com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmico. O sal de sódio do Enantiômero 1 foi então preparado em maneira semelhante àquela apresentada na Etapa D. O sal de sódio do Enantiômero 1 demonstrou ser menos ativo do que o sal de sódio de Enantiômero 2 quando testado em um

ensaio descrito no Exemplo A.

### Exemplo 238

Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico e preparo do sal de sódio



Etapa A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

Uma parte de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Preparo 1; 0,7 g, 1,86 mmol) foi diluída com diclorometano (1 mL), seguida pela adição de cloreto de oxalila em diclorometano (1,02 mL, 2,04 mmols) e DMF (1 gota). Após agitação por 10 minutos, 2-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenil)etano-amina (Preparo 9; 0,448 g, 2,04 mmols) e DIEA (1,13 mL, 6,50 mmols) foram adicionados, e a reação foi agitada por 2 horas. A reação foi carregada diretamente em cartucho Biotage 25 e eluída com acetato de etila a 5%/hexanos para acetato de etila a 75%/hexanos para gerar 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (624 mg, 1,08 mmol, rendimento: 58,1%).

Etapa B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil) fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (100 mg, 0,173 mmol) foi diluído com tetra-hidrofurano (1 mL), seguido pela adição de hidróxido de sódio (692 µL de solução aquosa 1 M, 0,692 mmol) e etanol (500 µL). Após agitação por 2 horas, a reação foi diluída com acetato de etila e HCl aquoso a 2N. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material foi purificado utilizando

duas placas de sílica-gel preparativa de 0,5 mm, com metanol a 10%/diclorometano para gerar ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (61 mg, 0,111 mmol, rendimento: 64,1%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,48 (t, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (t, 1H), 3,47 (q, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Etapa C: Isolamento do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

A mistura racêmica de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico foi dissolvida em metanol e sua resolução foi obtida por cromatografia com fluido supercrítico em coluna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) e eluição com metanol/dióxido de carbono a 100 bar, utilizando injeções de 1 mL e vazão de 70 mL/min. A coleta de frações contendo o pico 2 e a remoção de substâncias voláteis forneceram o Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% conforme medida com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D6 DMSO) δ 7,86 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,20 (dt, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,21 (t, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

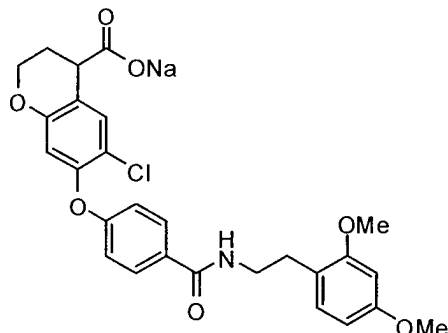
Etapa D: Preparo do sal de sódio do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

O Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi) cromano-4-carboxílico (50 mg, 0,091 mmol) foi diluído com THF (300 µL), seguido pela adição de metóxido de sódio (182 µL, 0,091 mmol). Após agitação por 1 hora, a reação foi concentrada e colocada sob vácuo durante a noite. O resíduo foi ressuspenso em etanol e concentrado. O material foi seco sob vácuo a 60 °C por 5 horas e, então, em temperatura ambiente durante a noite para gerar o sal de sódio do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metóxi-4-

(trifluormetil)fenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico (40 mg, 0,073 mmol) em forma de sólido branco.

### Exemplo 239

Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico e preparo de sal de sódio



Etapas A: Preparo de 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetil carbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila:

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)cromano-7-ilóxi)benzoico (Pre-  
 10 paro 1; 9,099 ml, 3,185 mmols) em DMF foi tratado em sequência com N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,8321 ml, 4,777 mmols), hemissulfato de 2-(2,4-dimetoxifenil)etanamina (disponibilizado comercialmente pela Chem-Bridge Corporation; 0,95 g; 2,07 mmols), cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,7326 g, 3,822  
 15 mmols) e 3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-ol (0,1300 g, 0,9554 mmol) em temperatura ambiente. A reação foi agitada por 14 horas. A reação foi repar-tida entre acetato de etila e salmoura, a camada orgânica seca sob vácuo, filtrada, concentrada e purificada em sílica-gel. A eluição com 20 para 75%  
 20 de acetato de etila-hexanos forneceu 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxilato de etila (1,255 g, 2,324 mmols) em forma de sólido esbranquiçado.

Etapas B: Preparo de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetil carbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-  
 25 carboxilato de etila (1,25 g, 2,31 mmols) em 2:1 THF-Etanol (25 mL) foi tra-tado com hidróxido de sódio (9,26 ml, 9,26 mmols) em temperatura ambien-

te. Após 3 horas, HPLC revelou conversão completa e clara para um pico mais molar. A reação foi diluída com acetato de etila e acidificada com cloreto de hidrogênio (9,72 ml, 9,72 mmols). Salmoura foi adicionada e a reação transferida para funil separador. A mistura foi extraída com acetato de etila.

- 5 A camada orgânica exibiu um único ponto (MeOH 10% em  $\text{CHCl}_3$  com alguma gotas de AcOH). A camada de acetato de etila foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer 1,2 g de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico em forma de sólido branco. MS (apci, pos)  $m/z = 512$ .

10 Etapa C: Isolamento do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

- A mistura racêmica de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico foi dissolvida em metanol, e sua resolução foi obtida por cromatografia com fluido supercrítico em  
15 coluna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) e eluição com metanol/dióxido de carbono a 100 bar, utilizando injeções de 1 mL e vazão de 70 mL/min. A coleta de frações contendo o pico 2 e a retirada de substâncias voláteis forneceram o Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico. Pureza quiral (ee)  
20 >98% conforme medida com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmico.

Etapa D: Preparo do sal de sódio do Enantiômero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)cromano-4-carboxílico:

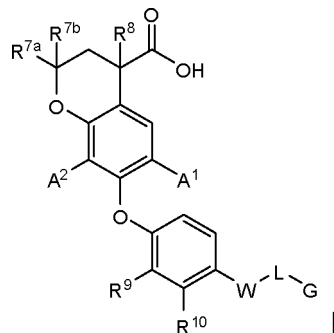
- O material obtido acima (pico 2; 32 mg, 0,063 mmol) foi dissolvi-  
25 do em 3:1 THF-MeOH (volume total de 2 ml) foi tratado com metanolato de sódio, 0,5 M em MeOH (125  $\mu\text{L}$ , 0,063 mmol) em temperatura ambiente sob rápida agitação. Após 10 minutos, a reação foi concentrada sob vácuo para um semissólido branco que foi suspenso em acetato de etila e concentrado para um sólido branco. Os sólidos foram suspensos em etanol, e a suspen-  
30 são foi concentrada sob vácuo (4 torr em evaporador rotativo a 50 °C) e os sólidos resultantes foram secos sob alto vácuo por 24 horas para fornecer 33 mg do sal de sódio do Enantiômero 2 em forma de sólido branco. MS (apci,

pos)  $m/z = 512$ . MS (apci, neg)  $m/z = 510$ .

5 Durante a separação quiral descrita na Etapa C, as frações contendo o pico 1 foram coletadas para fornecer o Enantiômero 1 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil) fenóxi)cromano-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% conforme medido com coluna CHIRALPAK® QD-AX em comparação com o material racêmico. O sal de sódio do Enantiômero 1 foi então preparado em maneira semelhante àquela descrita na Etapa D. MS (apci, pos)  $m/z = 512$ . O sal de sódio do Enantiômero 1 demonstrou ser menos ativo do que o sal de sódio do Enantiômero 2 quando testado em um  
10 ensaio descrito no Exemplo A.

## REIVINDICAÇÕES

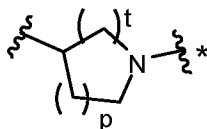
1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula geral I:



ou um sal do mesmo, em que:

- 5                     $A^1$  é CN, Cl, ou ciclopropila;  
                        $A^2$  é hidrogênio, Cl, Br, ou ciclopropila;  
                       W é  $-C(=O)NR^1$ ;  
                        $R^1$  é hidrogênio;  
                       L é uma ligação,  $-(1-4C \text{ alquil})$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2^*$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$   
 10                    $^*$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)^*$ ,  $\text{CH}_2\text{CHF}^*$ ,  $(2-4C)\text{alquenileno}$ ,  $-\text{O}(1-4C \text{ alquila})^*$ ,  $-(1-4C \text{ alquil})-\text{O}^*$ ,  $-(1-4C \text{ alquil})-\text{S}^*$ ,  $(3-6C)\text{cicloalquileno}$  ou  $\text{hetCyc}^1$ , em que  $^*$  indica o ponto de ligação a G;

hetCyc<sup>1</sup> é um grupo tendo a fórmula



em que t é 1 ou 2 e p é 0 ou 1, e o  $^*$  indica o ponto de ligação a G;

- 15                   G é  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ , naftila, anel de  $(5-6C)\text{cicloalquila}$  benzofundido opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de Cl e OMe, anel heterocíclico de 5 a 6 membros benzofundido com 1 a 2 heteroátomos selecionados independentemente de O e N, anel  $(3-6C)\text{cicloalquila}$  opcionalmente substituído com um ou mais substituintes  
 20                   selecionados independentemente de  $(1-4C)\text{alquila}$ , anel oxaspirononanila ou t-butila;

$\text{Ar}^1$  é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br,  $\text{CF}_3$ ,  $(1-4C)\text{alquila}$ , OH,  $-\text{O}(1-4C \text{ alquila})$ ,  $-\text{S}(1-3C \text{ alquila})$ ,  $-\text{SCF}_3$ , ciclopropila,  $-\text{CH}_2\text{N}(1-3C \text{ alqui-})$

la)<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O-(2-3C)fluoralquila, -O-(1-3C)difluoralquila, -O-(1-3C)trifluoralquila e -OCH<sub>2</sub>(ciclopropila);

Ar<sup>2</sup> é fenila, que é substituída com Ar<sup>3</sup>, -O-Ar<sup>4</sup> ou hetAr<sup>1</sup>, em que Ar<sup>2</sup> é ainda opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl e CF<sub>3</sub>;

Ar<sup>3</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br e (1-4C alquila);

Ar<sup>4</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br e (1-4C alquila);

hetAr<sup>1</sup> é uma heteroarila de 6 membros com 1 a 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C alquila);

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um, independentemente hidrogênio ou metila;

R<sup>9</sup> é hidrogênio, metila ou NO<sub>2</sub>; e

R<sup>10</sup> é hidrogênio ou metila.

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

L é selecionado de uma ligação, -(1-4C alquil), -CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>\*, CH<sub>2</sub>CH(OH)\*, CH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>3</sub>)\*, CH<sub>2</sub>CHF-\* e (3-6C)cicloalquileno; e

G é selecionado de Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> e anel (3-6C)cicloalquila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que L é selecionado de uma ligação -(1-4C alquil), -CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>\*, CH<sub>2</sub>CH(OH)\*, CH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>3</sub>)\*, CH<sub>2</sub>CHF-\*.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L é selecionado de hetCyc<sup>1</sup>, -O(1-4C alquila)\*, -(1-4C alquil)-O-\* e -(1-4C alquil)-S-\*.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que G é Ar<sup>1</sup> ou Ar<sup>2</sup>.

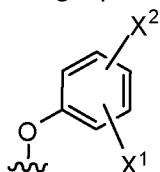
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que:

Ar<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substi-

tuintes selecionados independentemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metila, etila, propila, terc-butila, OH, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, terc-butóxi, SMe, SCF<sub>3</sub>, ciclopropila, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub> e OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>(ciclopropila);

5 Ar<sup>3</sup> é selecionado de fenila, 2-clorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 3-metilfenila, 4-metilfenila, 3,4-dimetilfenila e 2,3-dimetilfenila;

-O-Ar<sup>4</sup> é selecionado de grupos tendo a fórmula:



em que X<sup>1</sup> e X<sup>2</sup> são selecionados independentemente de flúor, cloro e bromo ; e

10 hetAr<sup>1</sup> é selecionado de anel piridila e pirimidila, cada um destes opcionalmente substituído com um ou mais grupos (1-4C alquila).

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que G é um anel de (3-6C)cicloalquila.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que A<sup>1</sup> é selecionado de Cl, CN e ciclopropila, e A<sup>2</sup> ser selecionado de H, Cl e ciclopropila.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que A<sup>1</sup> é CN.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que A<sup>1</sup> é Cl.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que A<sup>2</sup> é selecionado de hidrogênio e ciclopropila.

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

25 A<sup>1</sup> é CN, Cl ou ciclopropila;

A<sup>2</sup> é hidrogênio, Cl, Br ou ciclopropila;

W é -C(=O)NH-;

L é uma ligação -(1-4C alquil), -CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CH(OH)-, CH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>3</sub>)-, CH<sub>2</sub>CHF-, e

G é Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, naftila ou anel (3-6C)cicloalquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-4C)alquila.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que G é Ar<sup>1</sup>, em que Ar<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metila, etila, propila, terc-butila, OH, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, terc-butóxi, SMe, SCF<sub>3</sub>, ciclopropila, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> e -OCH<sub>2</sub>(ciclopropila).

14. Composto, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que L é uma ligação ou CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

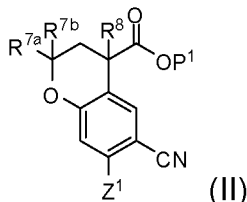
15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que Ar<sup>1</sup> está substituído com um a três dos referidos substituintes.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um, hidrogênio.

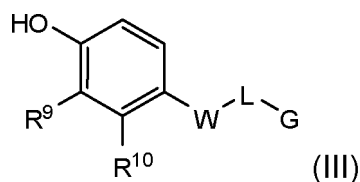
17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, cada um, hidrogênio.

18. Processo para preparar um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) para um composto da Fórmula I, em que A<sup>1</sup> é CN e A<sup>2</sup> é hidrogênio, reagir um composto correspondente da Fórmula (II):

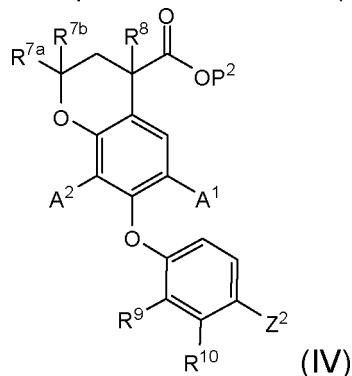


na qual P<sup>1</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo protetor carboxila e Z<sup>1</sup> representa um átomo ou grupo de saída, com composto correspondente da Fórmula (III):



na presença de uma base; ou

(b) acoplar um composto da Fórmula (IV)

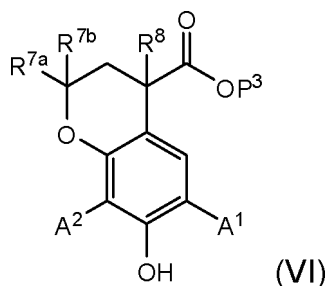


na qual  $P^2$  é como definido para  $P^1$  e  $Z^2$  representa  $-C(=O)OH$ , com um composto da Fórmula (V):

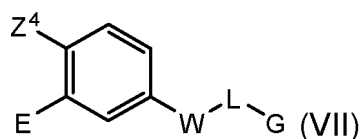
5  $H-Z^3-L-G$  (V)

na qual  $Z^3$  representa  $NH$ ; ou

(c) para um composto da Fórmula I, na qual  $A^1$  é  $Cl$  ou ciclopropila e  $A^2$  é cloro, bromo ou ciclopropila, acoplar um composto de Fórmula (VI):



10 na qual  $P^3$  é como definido para  $P^1$  e  $A^1$  é  $Cl$  ou ciclopropila, e  $A^2$  é cloro, bromo ou ciclopropila, com um composto correspondente tendo a Fórmula (VII)

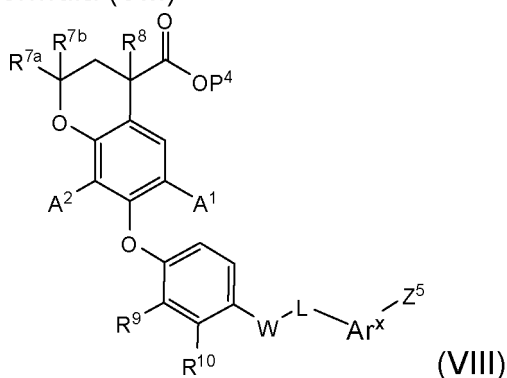


em que  $E$  é um grupo de remoção de elétron e  $Z^4$  é um átomo de saída, na presença de uma base, e, se desejado, remover o referido grupo de remo-

15 ção de elétron; ou

(d) para um composto de Fórmula I, em que G é Ar<sup>x</sup>, em que Ar<sup>x</sup> é (1) Ar<sup>1</sup> substituído com ciclopropila ou (1-4C)alquila e ainda opcionalmente substituído como definido para Ar<sup>1</sup>, ou (2) Ar<sup>2</sup>, em que Ar<sup>2</sup> é fenila substituída com Ar<sup>3</sup> e opcionalmente ainda substituída com F ou Cl, reagir um composto

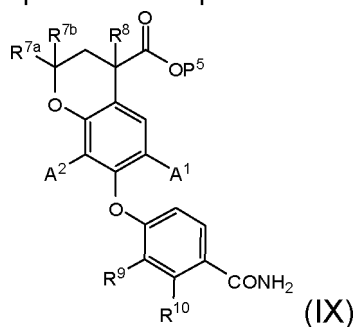
5 correspondente de Fórmula (VIII)



em que P<sup>4</sup> é como definido para P<sup>1</sup> e Z<sup>5</sup> é um átomo ou grupo de saída, com um composto da fórmula Y-B(OH)<sub>2</sub>, em que Y is ciclopropila, (1-4 C alquila) ou Ar<sup>3</sup>, na presença de um catalisador de metal de transição e um ligante; ou

(e) para um composto de Fórmula I, em que L é uma ligação e G

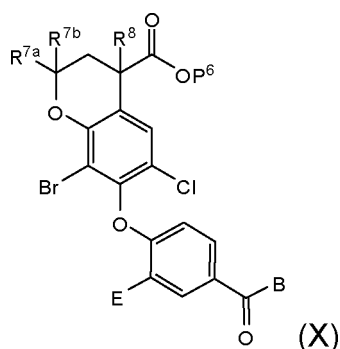
10 é Ar<sup>1</sup> ou Ar<sup>2</sup>, reagir um composto correspondente de Fórmula (IX)



em que P<sup>5</sup> é como definido para P<sup>1</sup>, com um composto da fórmula Ar<sup>1</sup>-Z<sup>6</sup> ou Ar<sup>2</sup>-Z<sup>6</sup>, em que Z<sup>6</sup> é um átomo ou grupo de saída, na presença de um catalisador de metal e um ligante; ou

(f) para um composto de Fórmula I, em que A<sup>1</sup> é cloro, A<sup>2</sup> é ciclopropila, R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são hidrogênio e W é C(=O)NH, reagir um composto

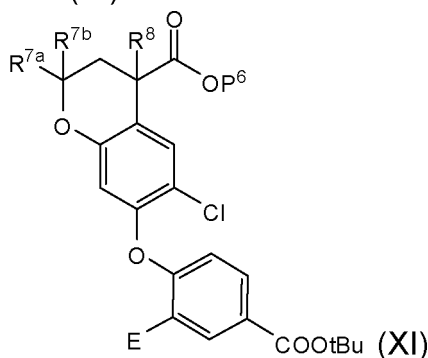
15 correspondente de Fórmula (X)



em que  $P^6$  é como definido para  $P^1$ , E é um grupo de remoção de elétron e B é O-terc-butila,  $NH_2$  ou  $NH-L-G$ , com aproximadamente 2 equivalentes de ácido ciclopropilborônico na presença de uma base adequada, um catalisador de metal e um ligante em temperaturas entre aproximadamente 100 °C e aproximadamente 150 °C, seguido por remoção do grupo de remoção de elétron, se desejado, e acoplamento com um composto da fórmula  $H_2N-L-G$  quando B for O-tBu, ou acoplamento com um composto da fórmula  $X-L-G$  quando B for  $NH_2$ , em que X é um grupo ou átomo de saída; ou

(g) para um composto de Fórmula I, em que  $A^1$  é ciclopropila,  $A^2$  é ciclopropila,  $R^9$  e  $R^{10}$  são hidrogênio e W é  $C(=O)NH$ , reagir um composto correspondente de fórmula (X) com aproximadamente 4 equivalentes de ácido ciclopropilborônico na presença de uma base adequada, um catalisador de metal e um ligante em temperaturas entre aproximadamente 100 °C e 150 °C, seguido por remoção do grupo de remoção de elétron, se desejado, e acoplamento com a composto da fórmula  $H_2N-L-G$  quando B for O-tBu, ou acoplamento com um composto da fórmula  $X-L-G$  quando B for  $NH_2$ , em que X é um grupo ou átomo de saída; ou

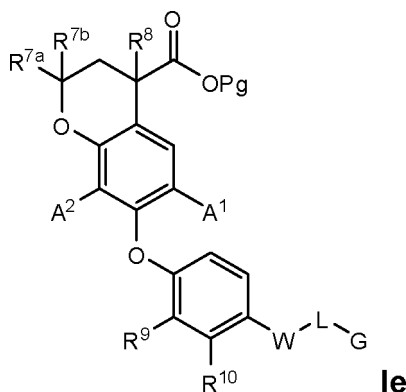
(h) para um composto de Fórmula I, em que  $A^1$  é ciclopropila,  $A^2$  é hidrogênio,  $R^9$  e  $R^{10}$  são hidrogênio e W é  $C(=O)NH$ , reagir um composto correspondente de Fórmula (XI)



com aproximadamente 3 equivalentes de ácido ciclopropilborônico na presença de uma base adequada, um catalisador de metal e um ligante em temperaturas entre aproximadamente 90 °C e 150 °C, por exemplo, 120 °C, seguido por remoção do grupo de remoção de elétron, se desejado, e acoplamento com um composto da fórmula  $H_2N-L-G$  quando B for O-tBu, ou acoplamento com um composto da fórmula  $X-L-G$  quando B for  $NH_2$ , em que é um grupo ou átomo de saída; e

remover qualquer grupo ou grupos protetores e, se desejado, formar um sal.

19. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula geral **le**:



ou um sal do mesmo, em que:

Pg é um grupo protetor carboxila;

$A^1$  é CN, Cl ou ciclopropila;

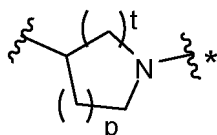
$A^2$  é hidrogênio, Cl, Br, ou ciclopropila;

W é  $-C(=O)NR^1-$ ;

$R^1$  é hidrogênio;

L é uma ligação,  $-(1-4C \text{ alquil})$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ ,  $\text{CH}_2\text{CHF}-$ ,  $(2-4C)\text{alquenileno}$ ,  $-\text{O}(1-4C \text{ alquila})-$ ,  $-(1-4C \text{ alquil})-\text{O}-$ ,  $-(1-4C \text{ alquil})-\text{S}-$ ,  $(3-6C)\text{cicloalquileno}$  ou  $\text{hetCyc}^1$ , em que o \* indica o ponto de ligação a G;

$\text{hetCyc}^1$  é um grupo tendo a fórmula



em que t é 1 ou 2 e p é 0 ou 1 e o \* indica o ponto de ligação a G;

G é Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, naftila, anel (5-6C)cicloalquila benzofundido opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de Cl e OMe, anel heterocíclico de 5 a 6 membros benzofundido com 1 a 2 heteroátomos selecionados independentemente de O e N, anel (3-  
5 6C)cicloalquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente de (1-4C)alquila, anel oxaspirononanila ou t-butila;

Ar<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, (1-4C)alquila,  
10 OH, -O(1-4C alquila), -S(1-3C alquila), -SCF<sub>3</sub>, ciclopropila, -CH<sub>2</sub>N(1-3C alquila)<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O-(2-3C)fluoralquila, -O-(1-3C)difluoralquila, -O-(1-3C)trifluoralquila e -OCH<sub>2</sub>(ciclopropila);

Ar<sup>2</sup> é fenila substituída com Ar<sup>3</sup>, -O-Ar<sup>4</sup> ou hetAr<sup>1</sup>, em que Ar<sup>2</sup> é ainda opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de F, Cl e CF<sub>3</sub>;  
15

Ar<sup>3</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br e (1-4C alquila);

Ar<sup>4</sup> é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br e (1-4C alquila);

20 hetAr<sup>1</sup> é uma heteroarila de 6 membros tendo 1 a 2 átomos de nitrogênio e opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-4C alquila);

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um, independentemente hidrogênio ou metila;

25 R<sup>9</sup> é hidrogênio, metila ou NO<sub>2</sub>; e

R<sup>10</sup> é hidrogênio ou metila.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que está na forma de ácido.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado  
30 pelo fato de que está na forma de sal de sódio.

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

- ácido 6-ciano-7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxílico;
- 5 ácido 6-Ciano-7-(4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-Ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-ciano-7-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 10 ácido 7-(4-(4-clorobenziloxicarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;  
 ácido 6-ciano-7-(4-(3,4-diclorofenilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 15 ácido 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilbutilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenóxi)croman-4-
- 20 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)butilcarbamoil)fenóxi)croman-4-
- 25 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetilfenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
- 30 ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropiletilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-

- carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-  
 carboxílico;  
 ácido 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-  
 5 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',3-diclorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-  
 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-  
 carboxílico;  
 10 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-  
 carboxílico;  
 ácido 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-  
 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',5-diclorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi) croman-4-  
 15 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-  
 carboxílico;  
 ácido 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-  
 carboxílico;  
 20 ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-  
 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-  
 carboxílico;  
 ácido 8-bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-  
 25 carboxílico;  
 ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-  
 carboxílico;  
 ácido 6,8-diciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-  
 carboxílico;  
 30 ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxílico;  
 ácido 6-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-  
 carboxílico;

- ácido 6-cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-Ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 5 ácido 6-Ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenóxi) croman-4-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;
- 10 ácido 7-(4-((3-metoxifenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;
- ácido 7-(4-((4-fluorofenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;
- ácido 7-(4-((4-(trifluorometil)fenetil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;
- 15 ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenóxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;
- ácido 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
- ácido 6-Ciano-7-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 20 ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
- 25 ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
- ácido 7-(4-(2-bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 30 ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-

- carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenóxi-fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 5 ácido 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
- ácido 7-(4-(bifenil-4-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
- ácido 7-(4-(4'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
- ácido 6-ciano-7-(4-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 10 ácido 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 7-(4-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-
- 15 4-carboxílico;
- ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
- ácido 6-ciano-7-(4-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-2-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 20 ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(2-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 25 ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-difluorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-fluorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(3-hidroxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(4-hidroxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 30 ácido 6-cloro-7-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;

- ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(5-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
- 5 ácido 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 10 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-
- 15 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenóxi) croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 20 ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-fluoro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-
- 25 4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(5-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 30 ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 Enantiômero 2 do ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenóxi)croman-4-carboxílico;

- ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-ciano-7-(4-(3'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 5 ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(p-toliltio)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 10 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenóxi)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 15 ácido 7-(4-(2-terc-butoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 20 ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)azetidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 25 ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 30 ácido 6-cloro-7-(4-((S)-1-(3-clorofenil)piperidin-3-ilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenóxi)croman-

- 4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 5 ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;  
 ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-ciano-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(1-(4-clorofenil)propan-2-ilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-  
 10 carboxílico;  
 ácido 7-(4-(4-cloro-3-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;  
 ácido 6-ciano-7-(4-(3-isopropoxyfenilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 15 ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 20 ácido 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 25 ácido 6-cloro-7-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 30 ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenóxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-

- carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(2-fluorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 5 ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido Cis-6-Cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido Trans-6-Cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenóxi)croman-4-
- 10 carboxílico;
- ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 15 ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metilfenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 20 ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)croman-4-
- 25 carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclopentilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(3-*p*-tolilciclopentilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 30 ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)croman-4-

- carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metilfenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-
- 5 (trifluorometil)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-fluorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 10 ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3,4-diclorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenóxi)croman-4-
- 15 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenóxi) cro-
- 20 man-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3,3-dimetilbutilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclohexiletilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)croman-4-carboxílico;
- 25 ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-2-metilfenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-metilfenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenóxi)croman-4-
- 30 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;

- ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopentiletilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(1-oxaspiro[4.4]nonan-3-ilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenóxi)croman-4-
- 5 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-dimetoxifen-etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3-cloro-2-metoxifen-etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-
- 10 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluoro-metil)fenetil-carbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)etilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
- 15 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-etilfenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 20 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-etoxifen-etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(ciclopropil-metoxi)fenetilcarbamoil) fenó-
- 25 xi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4,5-dicloro-2-etoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 30 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-isopropoxi-fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-

- 4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofen-etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 5 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fenóxifen-etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(4-clorofenóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-
- 10 carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorofenóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 15 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-clorofenóxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3,4-diclorofenóxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenóxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenóxi) cro-
- 20 man-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;
- 25 ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-metoxifen-etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dimetoxifen-etilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 5-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metilcarbamoil)fenóxi)-6-cianocroman-
- 30 4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenóxietilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(2,4-bis(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenóxi)-6-clorocroman-4-

- carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2,4,6-trimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-(difluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 5 ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dicloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dietoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 10 ácido 6-cloro-7-(4-(4-etoxi-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxi-4-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 15 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-((5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 20 ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 25 Enantiômero 2 do ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 Enantiômero 2 do ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 Enantiômero 2 do ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;  
 30 Enantiômero 2 do ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;

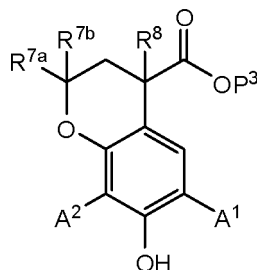
Enantiômero 2 do ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenóxi)croman-4-carboxílico;

- 5 Enantiômero 2 do ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil) fenóxi)croman-4-carboxílico; e

os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o composto é um sal de sódio.

- 10 24. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula VI:



VI

em que:

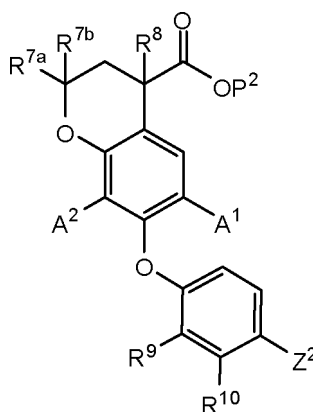
- 15 P³ é um átomo de hidrogênio ou um grupo protetor carboxila;

A¹ é Cl, ou ciclopropila;

A² é hidrogênio, cloro, bromo ou ciclopropila; e

R⁷ᵃ, R⁷ᵇ e R⁸ são, cada um independentemente, hidrogênio ou metila.

- 20 25. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula IV:



## IV

em que:

$P^2$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo protetor carboxila;

$Z^2$  is  $-C(=O)OH$ ;

$A^1$  é, CN, Cl, ou ciclopropila;

$A^2$  é hidrogênio, Cl, Br, ou ciclopropila;

$R^{7a}$ ,  $R^{7b}$  e  $R^8$  são, cada um independentemente, hidrogênio ou metila;

$R^9$  é hidrogênio, metila, ou  $NO_2$ ; e

$R^{10}$  é hidrogênio ou metila,.

26. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de Fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17 e 22 ou 23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

27. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17 e 22 ou 23, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma composição farmacêutica e/ou medicamento para tratar um distúrbio imunológico em um mamífero.