

(11) Número de Publicação: **PT 2318375 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 233/92 (2011.01) **A61K 31/4164**

(2011.01)

A61P 25/00 (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2009.07.14**

(30) Prioridade(s): **2008.07.18 US 81774**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.05.11**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.09.19**
203/2012

(73) Titular(es):

ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN
46285 **US**

(72) Inventor(es):

DEYI ZHANG **US**
ALBERT KHILEVICH **US**
BIN LIU **US**
DANIEL RAY MAYHUGH **US**

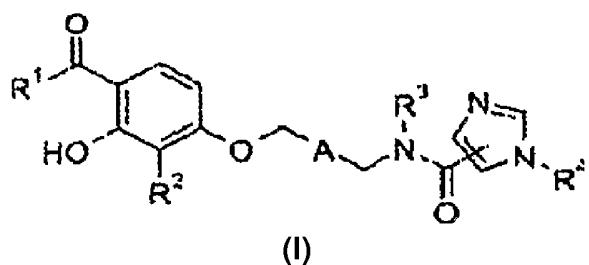
(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **IMIDAZOLE CARBOXAMIDAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA CERTOS DERIVADOS IMIDAZOLE CARBOXAMIDA, SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, MÉTODOS USANDO-OS PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO ÚTIL PARA O TRATAMENTO DE CONDIÇÕES ASSOCIADAS COM O RECEPTOR MGLUR2, TAIS COMO A DEPRESSÃO E A ANSIEDADE, E PROCESSOS DA SEGUINTE FÓRMULA (I) PARA OS PREPARAR.

RESUMO**"IMIDAZOLE CARBOXAMIDAS"**

A presente invenção proporciona certos derivados imidazole carboxamida, suas composições farmacêuticas, métodos usando-os para a preparação de um medicamento útil para o tratamento de condições associadas com o receptor mGluR₂, tais como a depressão e a ansiedade, e processos da seguinte Fórmula (I) para os preparar.

DESCRIÇÃO**"IMIDAZOLE CARBOXAMIDAS"**

A presente invenção proporciona certos derivados imidazole carboxamida, suas composições farmacêuticas, métodos para a sua utilização, e processos para a sua preparação.

O L-glutamato é o principal neurotransmissor de excitação no sistema nervoso central e é referido como um aminoácido excitador. Os receptores do glutamato são compostos por dois subtipos principais: os receptores ionotrópicos de canais iónicos activados por um ligando, e os receptores metabotrópicos de sete domínios transmembranares acoplados à proteína G (mGluRs). A família metabotrópica comprehende oito membros e é subdividida em três grupos baseados em similaridade de sequência, transdução de sinal e farmacologia. Os receptores do Grupo I (mGluR₁ e mGluR₅, e as suas variantes de junção) são acopladas positivamente à hidrólise de fosfato e à geração da um sinal de cálcio intracelular. Os receptores do Grupo II (mGluR₂ e mGluR₃) e os receptores do Grupo III (mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇, e mGluR₈) são negativamente acoplados à adenilil ciclase e regulam os níveis de AMP cíclico através da inibição indirecta da actividade de adenilil ciclase. Os subtipos do receptor mGlu têm padrões de

expressão únicos no sistema nervoso central, que podem ser afectados com agentes novos e selectivos.

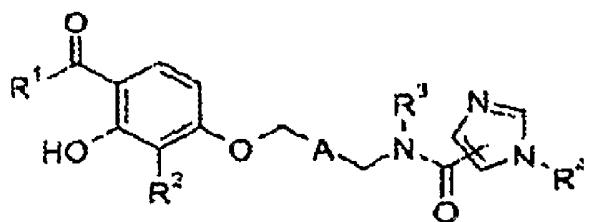
A Publicação do Pedido de Patente Internacional No. WO 2004/057869 A1 apresenta certos compostos derivados da acetofenona como potenciadores de receptores mGluR2 e antagonistas de receptores CysLT1, e apresenta ainda os compostos como sendo úteis para o tratamento de diversas condições incluindo a depressão, a ansiedade e as enxaquecas.

O Pedido de Patente Europeu No. EP 0516069 apresenta certos compostos derivados da acetofenona como antagonistas do leucotrieno B4, e apresenta ainda os compostos como úteis no tratamento da alergia, artrite reumatóide e doença inflamatória do intestino.

Os compostos da presente invenção são potenciadores selectivos dos receptores metabotrópicos do Grupo II, particularmente do receptor mGluR₂ (mGluR₂), especialmente em relação a mGluR₁, mGluR₃, mGluR₄, mGluR₅ e mGluR₈. Como tal, crê-se que sejam úteis para o tratamento de condições associadas com o receptor mGluR₂, tais como a depressão, incluindo o transtorno depressivo maior, a ansiedade, incluindo o transtorno de ansiedade generalizada, assim como depressão co-mórbida com ansiedade (transtorno misto de depressão e ansiedade) incluindo o transtorno depressivo maior co-mórbido com o transtorno de ansiedade generalizada.

Assim, a presente invenção proporciona novos compostos que são potenciadores de mGluR₂ e, como tal, crê-se que sejam úteis no tratamento dos distúrbios discutidos acima. Tais novos compostos poderiam abordar a necessidade de tratamentos seguros e eficazes de condições associadas com os receptores acima referidos sem atender a efeitos secundários.

A presente invenção proporciona um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,



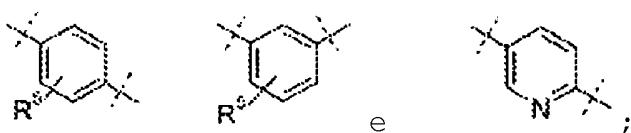
I

em que

R¹ é alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, ou cicloalquilmetilo C₃-C₅;

R² é alquilo C₁-C₃, cloro, bromo, fluoro ou trifluorometilo;

A é seleccionado do grupo que consiste em



R³ é hidrogénio ou metilo;

R⁴ é hidrogénio ou alquilo C₁-C₃; e

R^5 é um substituinte seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, metoxi, cloro e fluoro; ou dois substituintes que são fluoro.

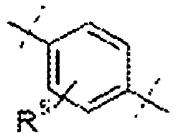
Além disso, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Além disso, a presente invenção proporciona um composto da presente invenção ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização em terapia.

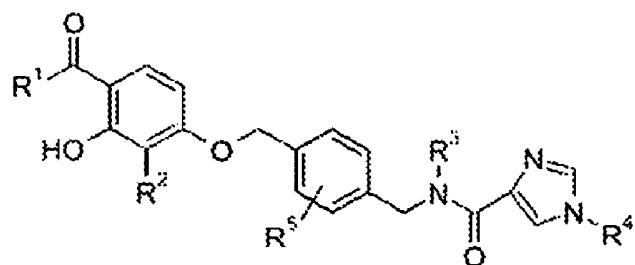
Além disso, a presente invenção proporciona um composto da presente invenção ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de depressão.

Além disso, a presente invenção proporciona a utilização de um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento da depressão.

Um composto particular de fórmula I é o composto em que -A- é



Um composto particular de fórmula I é o composto de fórmula Ia ou um seu sal farmaceuticamente aceitável



Ia

em que

R^1 é alquilo C_1-C_5 , C_3-C_5 cicloalquilo, ou C_3-C_5 cicloalquilmetilo;

R^2 é alquilo C_1-C_3 , bromo, ou trifluorometilo;

R^3 é hidrogénio ou metilo;

R^4 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_3 ; e

R^5 é um substituinte seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, metoxi, cloro ou fluoro; ou dois substituintes que são fluoro.

Um composto de fórmula I ou Ia é um no qual R^1 é alquilo C_1-C_5 .

Um composto de fórmula I ou Ia é um no qual R^2 é trifluorometilo.

Um composto de fórmula I ou Ia é um no qual R^3 é hidrogénio.

Um composto de fórmula I ou Ia é um no qual R⁴ é alquilo C₁-C₃.

Um composto de fórmula I ou Ia é um no qual R⁵ é hidrogénio, metilo ou metoxi.

Um composto particular de fórmula I ou Ia é um no qual

R¹ é alquilo C₁-C₅;

R² é trifluorometilo;

R³ é hidrogénio;

R⁴ é alquilo C₁-C₃; e

R⁵ é hidrogénio, metilo ou metoxi.

Um composto particular de fórmula I ou Ia é um no qual R⁵ é hidrogénio.

Um composto mais particular de fórmula I ou Ia é um no qual R⁴ é metilo.

Um composto mais particular de fórmula I ou Ia é um no qual R¹ é isopropilo.

Um composto mais particular de fórmula I ou Ia é um no qual

R^1 é isopropilo;

R^2 é trifluorometilo;

R^3 é hidrogénio;

R^4 é metilo; e

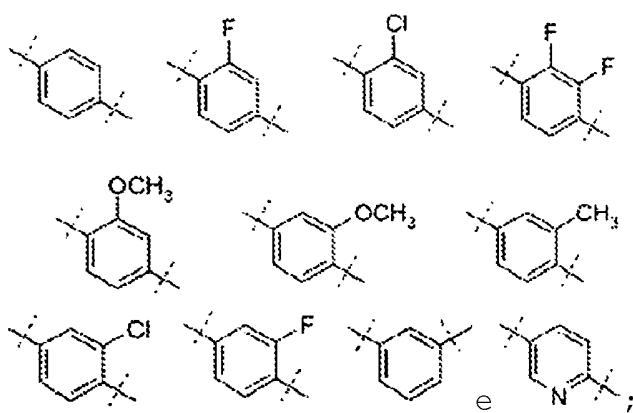
R^5 é hidrogénio.

Um composto mais particular de fórmula I é um no qual

R^1 é metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo ou ciclopentilmetilo;

R^2 é metilo, trifluorometilo ou bromo;

A é seleccionado do grupo que consiste em



R^3 é hidrogénio ou metilo; e

R^4 é hidrogénio, metilo, etilo ou isopropilo.

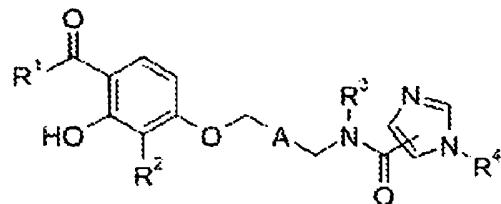
Um composto preferido de fórmula I ou Ia é ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico 4-(3-hidroxi-4-isobutí-

ril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um composto mais preferido de fórmula I ou Ia é ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico 4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida

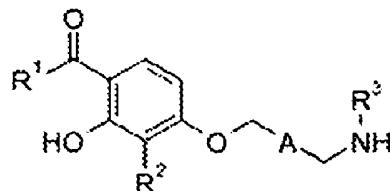
Ainda outra realização da presente invenção inclui um processo para a preparação de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, compreendendo

A) para um composto de fórmula I em que R⁴ é alquilo C₁-C₃,

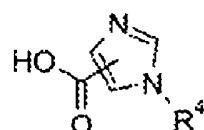


I

acoplando um composto de fórmula II com um ácido carboxílico R⁴-imidazole em que R⁴ é alquilo C₁-C₃



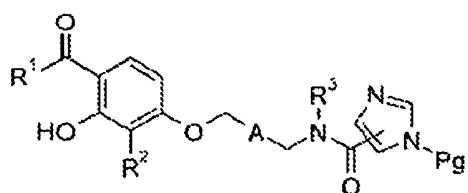
II



ou

B) para um composto de fórmula I em que R⁴ é H,

desprotegendo um composto de fórmula VIII em que Pg é um grupo protector do imidazole tal como trifenilmetilo;



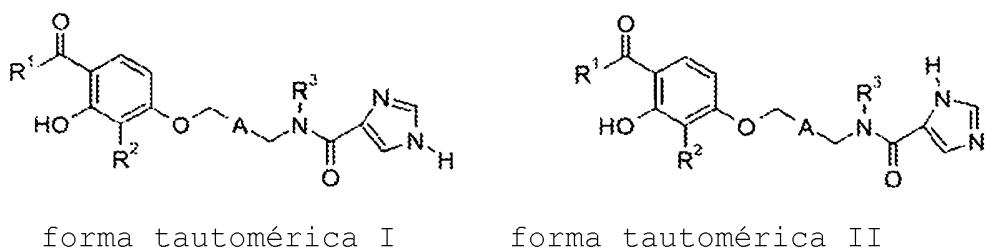
VIII

em que, quando um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I é necessário, é obtido através da reacção de um composto básico de fórmula I com um ácido fisiologicamente aceitável ou por qualquer outro procedimento convencional.

Entende-se que os compostos da presente invenção podem existir como estereoisómeros. Enquanto todos os estereoisómeros, diaestereómeros, e suas misturas, são contemplados no âmbito da presente invenção, realizações preferidas são diaestereómeros, e realizações mais preferidas são enantiómeros únicos.

Entende-se que compostos da presente invenção podem existir como formas tautoméricas. Quando existem formas tautoméricas, cada forma e suas misturas são contempladas na presente invenção. Por exemplo, quando o grupo R⁴ é hidrogénio, um composto de fórmula I pode

existir nas formas tautoméricas I e II. Como tal, deve entender-se qualquer referência a um composto de fórmula I em que o grupo R⁴ é hidrogénio como forma tautomérica I abrangendo a forma tautomérica II assim como misturas de formas I e II.



O termo "sal farmaceuticamente aceitável" inclui sais de adição de ácidos que existem em conjunto com a porção básica de um composto de fórmula I. Tais sais incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis listados em HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, P. H. Stahl e C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, Nova Iorque, 2002 que são conhecidos pelo perito na técnica.

Além de sais farmaceuticamente aceitáveis, são incluídos outros sais na invenção. Eles podem servir como intermediários na purificação de compostos ou na preparação de outros sais farmaceuticamente aceitáveis, ou são úteis para identificação, caracterização ou purificação.

Espera-se que um composto da invenção seja útil sempre que seja indicada a potenciação do receptor mGluR₂. Em particular, espera-se que um composto da invenção seja

útil para o tratamento da depressão incluindo o transtorno depressivo maior, ansiedade incluindo o transtorno da ansiedade generalizada, assim como depressão co-mórbida com ansiedade (misto de depressão e ansiedade). Deste modo, um aspecto particular da invenção é o tratamento do transtorno misto de ansiedade e depressão, incluindo o transtorno depressivo maior co-mórbido com o transtorno de ansiedade generalizada.

Tal como aqui utilizado, o termo "paciente" refere-se a um animal de sangue quente tal como um mamífero e inclui um humano.

Também se reconhece que um perito na técnica pode afectar um transtorno de depressão através do tratamento de um paciente que apresente actualmente sintomas com uma quantidade eficaz do composto de fórmula I. Assim, os termos "tratamento" e "tratar" pretendem referir-se a todos os processos em que possa haver um travar, uma interrupção, a paragem, o controlo, ou a finalização da progressão do transtorno e/ou dos seus sintomas, mas não indica necessariamente uma eliminação total de todos os sintomas.

Também se reconhece que um perito na técnica pode afectar um transtorno de depressão através do tratamento de um paciente em risco de sintomas futuros com uma quantidade eficaz do composto de fórmula I e pretende-se incluir um tal tratamento profilático.

Tal como aqui utilizado, o termo "quantidade eficaz" de um composto de fórmula I refere-se a uma quantidade, ou seja, a dose que é eficaz para o tratamento de um transtorno de depressão aqui descrito.

O profissional que estabelece o diagnóstico pode facilmente determinar uma quantidade eficaz através da utilização de técnicas convencionais e pela observação de resultados obtidos em circunstâncias análogas. Na determinação de uma quantidade eficaz, a dose de um composto de fórmula I, são considerados diversos factores pelo profissional que estabelece o diagnóstico, incluindo, mas sem limitação, o composto de fórmula I a ser administrado; a co-administração de outros agentes, se utilizados; a espécie de mamífero; o seu tamanho, idade e saúde geral; o grau de envolvimento ou a gravidade da depressão; a resposta do paciente individual; o modo de administração; as características de biodisponibilidade da preparação administrada; o regime de dosagem seleccionado; a utilização de outra medicação concomitante; e outras circunstâncias relevantes.

Espera-se que uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I varie de cerca de 0,01 miligramas por quilograma de peso corporal por dia (mg/kg/dia) a cerca de 5 mg/kg/dia. As quantidades preferidas podem ser determinadas por um perito na técnica.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados isoladamente ou na forma de uma composição farmacêutica, ou seja, combinados com veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis, cuja proporção e natureza são determinados através das propriedades de solubilidade e químicas, incluindo estabilidade, do composto seleccionado, da via escolhida de administração, e da prática farmacêutica convencional. Os compostos da presente invenção, apesar de eficazes por si, podem ser formulados e administrados na forma dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para conveniência de cristalização, solubilidade acrescida, e semelhantes.

Assim, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo um composto da fórmula I e um veículo, diluente ou exciente farmaceuticamente aceitável.

Um perito na técnica de preparação de formulações pode facilmente seleccionar a forma e o modo de administração apropriados dependendo das características particulares do composto seleccionado, o transtorno ou condição a ser tratada, a fase do transtorno ou condição, e outras circunstâncias relevantes REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19^a Edição, Mack Publishing Co. (1995)).

Para estes estudos, foram usadas linhas celulares que expressam o receptor mGluR₂ humano (ver por exemplo Desai, Burnett, Mayne, Schoepp, Mol. Pharmacol. 48, 648-657, 1995) co-transfetadas com o transportador de glutamato de rato EAAT 1 ("Excitatory Amino Acid Transporter 1") e a subunidade Gα15. A expressão de Gα15 permite estes receptores acoplados a Gi se ligarem à fosfolipase C, resultando na capacidade de medir a activação do receptor por intermédio de um teste fluorimétrico de resposta ao cálcio. A linha celular foi mantida por cultura em Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) com elevada concentração de glucose hidrocloreto de piridozina suplementado com 5% de soro fetal bovino dialisado e inactivado pelo calor, 1 mM de piruvato de sódio, 10 mM de HEPES (ácido 4-(2-hidroxi-etyl)-1-piperazinaetanossulfónico), 1 mM de L-glutamina, e 5 µg/mL de basticidina. Procedeu-se à passagem das culturas confluentes duas vezes por semana utilizando uma solução de dissociação sem enzimas. As células foram recolhidas 24 horas antes do teste e distribuídas à razão de 85k células por poço em placas de 96 poços, com paredes pretas e revestidas com poli-lisina em meio contendo apenas 250 µM de L-glutamina (adicionado de fresco).

Os níveis intracelulares de cálcio foram monitorizados antes e depois da adição de compostos com um leitor de placas de fluorimetria (FLIPR, Molecular Devices, Union City, CA, EUA). O tampão do ensaio compreendeu a Solução de Sais de Hank Tamponizada (HBSS) suplementada

com 20 mM de HEPES. O meio foi removido e as células foram incubadas com 8 µM de Fluo-3AM (Molecular Probes, Eugene, OR, EUA, F-1241; 50 µL por poço) num tampão de teste durante 90 minutos a 25°C. A solução do corante foi removida batendo nas placas e substituída com tampão do ensaio fresco (50 µL por poço). Antes de cada experiência, realizou-se um ensaio de adição única de FLIPR gerando uma resposta de dose resposta de 11 pontos para o agonista do glutamato. Os resultados foram analisados (GraphPad® Prism v4, Graphpad Software, LaJolla, CA, EUA) para calcular as concentrações de glutamato necessárias para induzir as respostas EC₁₀.

Os compostos foram testados num ensaio de duas adições de FLIPR usando um perfil de concentração resposta de 10 pontos com inicio a uma concentração final de 25 µM (modo agonista) ou 12,5 µM (modo potenciador). Uma diluição em série de três vezes em dimetil sulfóxido (DMSO) foi seguida de uma única diluição no tampão do ensaio. Após se realizar uma leitura inicial de fluorescência da placa celular durante 5 segundos, adicionou-se composto à placa celular (50 µL por poço). Os dados foram recolhidos a cada segundo durante os primeiros 30 segundos e depois a cada 3 segundos de modo a detectar actividade agonista até ser realizada a segunda adição após aproximadamente 90 segundos. A segunda adição consistiu em 100 µL de glutamato em tampão de ensaio (tipicamente cerca de 1 µM) gerando uma resposta medindo 10% do controlos (EC₁₀). Após a segunda adição, os dados foram recolhidos a cada 3 segundos durante aproximadamente 90 segundos.

A resposta máxima foi definida como aquela que é induzida por EC_{max} (100 µM de glutamato). O efeito do composto foi medido como a diferença entre as alturas máxima e mínima dos picos em unidades de fluorescência relativas (RFUs) corrigidas para fluorescência basal medida na ausência de glutamato. As determinações são realizadas usando placas simples. Os efeitos agonistas foram quantificados como percentagem do estímulo induzido pelo componente isoladamente em relação à resposta máxima do glutamato. Os efeitos de potenciação foram quantificados como percentagem de aumento na resposta EC₁₀ do agonista em relação à resposta EC_{max}. Todos os dados foram calculados como valores EC₅₀ relativos usando um programa de ajuste de curva logística com quatro parâmetros (ActivityBase® v.5.3.1.22, IBS, Alamenda, CA, EUA).

No ensaio acima, os compostos aqui exemplificados apresentam um EC₅₀ de menos de 150 nM a mGluR₂. Por exemplo, o composto do Exemplo 1 apresenta um EC₅₀ de menos de 22,5 nM medido a mGluR₂. Isto demonstra que os compostos da presente invenção são potentes potenciadores do receptor mGluR₂.

Reforço Diferencial Positivo em Ratos

O reforço diferencial do regime reduzido - 72 segundos (DRL-72) foi extensamente usado como um rastreio de agentes antidepressivos clinicamente eficazes incluindo

imipramina, fluoxetina, paroxetina e outros (Sokolowski JD, Seiden LS. 1999. The behavioral effects of sertraline, fluoxetine, and paroxetine differ on the differential-reinforcement-of-low-rate 72-second operant schedule in the rat. *Psychopharm (Berl)*. 147(2):153-61). A variedade de resultados positivos registados neste ensaio indica que os compostos com vários mecanismos de acção em estudos clínicos humanos são também eficazes neste sistema de ensaio. Para além de inibidores da re-assimilação de serotonina tais como a fluoxetina, compostos que inibem a assimilação de norepinefrina, tais como imipramina ou reboxetina, também se descobriu que produzem efeitos positivos neste teste. Como tal, crê-se que compostos que apresentam resultados positivos no reforço diferencial em animais são úteis para o tratamento da depressão em animais.

Limitou-se o acesso à água de ratos Holtzman Sprague-Dawley macho (água disponível 20' por dia após a sessão do teste) e foram treinados para accionar uma alavanca durante 4" para aceder a 0,025 mL de água para cada resposta correcta durante sessões de 60 minutos diárias. Todos os testes ocorrem apenas em dias de semana. Após treinar com sucesso os ratos a accionar a alavanca, os ratos são feitos responder sob um regime DRL-24 segundos, em que apenas accionamentos separados por 24 segundos são reforçados. Após a resposta estável num regime DRL-24 segundos, os ratos são tratados num regime DRL-72 segundos até a resposta estabilizar a aproximadamente 15% de eficiência. Especificamente, os ratos

recebem um reforço para cada resposta que é emitida a pelo menos 72 segundos após a resposta anterior (IRT). As respostas com IRTs inferiores a 72 segundos não recebem um reforço e o requisito de IRT é reposto a 72 segundos. A eficiência da resposta é registada como o número de respostas reforçadas dividido pelo número total de respostas. Após se conseguir uma resposta de linha de base estável, definida como resposta durante 3 sessões consecutivas com um máximo de variabilidade de 10%, os animais iniciam o teste do fármaco. Os animais recebem o fármaco no máximo uma vez por semana. Os dados recolhidos incluem o número de respostas emitidas, o número de reforços recebidos e o IRT. Os efeitos positivos do fármaco incluem uma redução global na resposta, um aumento nos reforços recebidos, e um desvio ordeiro para a direita na distribuição de IRT, indicando que os animais estão a aproximar o intervalo de 72 segundos mais eficientemente sem perda do controlo de estímulo do regime.

Tabela A

| Exemplo Número | Dose (mg/kg, IP) | Reforços Recebidos, média (\pm DMP) | Respostas Emitidas, média (\pm DMP) | Eficiência de Resposta |
|----------------|---------------------|---|---|---------------------------|
| | 0 | 15,2 (1,6) | 70 (4,9) | 0,25 |
| 1 | 10 | 21 (2,6) | 45,2 (6,4) | 0,56 |

No ensaio acima, o composto do Exemplo I apresenta um aumento nos reforços recebidos e uma redução significativa das respostas emitidas a uma dose de 10 mg/kg (Tabela A). Isto demonstra que um composto da presente invenção é útil num modelo *in vivo* da depressão.

Atenuação da hipertermia induzida pelo stresse em ratos

A hipertermia, um aumento na temperatura corporal, é um fenómeno geral que foi demonstrado com fiabilidade em vários mamíferos, incluindo humanos, em resposta a stresse. Em muitos transtornos de ansiedade, a hipertermia ocorre como parte da patologia e é considerado um sintoma da doença. Crê-se que os compostos que atenuam a hipertermia induzida pelo stresse em animais são úteis para o tratamento de transtornos de ansiedade em humanos.

O método convencional e minimamente invasivo para analisar a hipertermia induzida pelo stresse é a medição da temperatura corporal, e aumentos induzidos pelo stresse da temperatura corporal, através de um termómetro rectal. São testados ratos Fischer F-344 macho (Harlan, Indianapolis, IN, EUA) com pesos entre 275 - 350 g. Todos os animais são individualmente hospedados com alimentos e distribuição automática de água *ad libitum*, e mantidos num ciclo de 12 h de luz/escuro (luzes ligadas às 06:00). Os animais são sujeitos a jejum durante aproximadamente 12-18 horas antes da experiência, a qual é levada a cabo durante a fase de iluminação. Os ratos são doseados p.o. com um volume de dose de 2 mL/kg com compostos de teste na gama de 1, 3, 10, e 30 mg/kg (suspendidos em 1% de carboximetilcelulose, 0,25% de polissorbato 80, 0,05% de anti-espuma). O antagonista de mGluR₅ MTEP (3-[2-metil-1,3-tiazol-4-il]etinil]piridina) que mostrou uma actividade robusta do tipo ansiolítico em modelos pré-clínicos, é

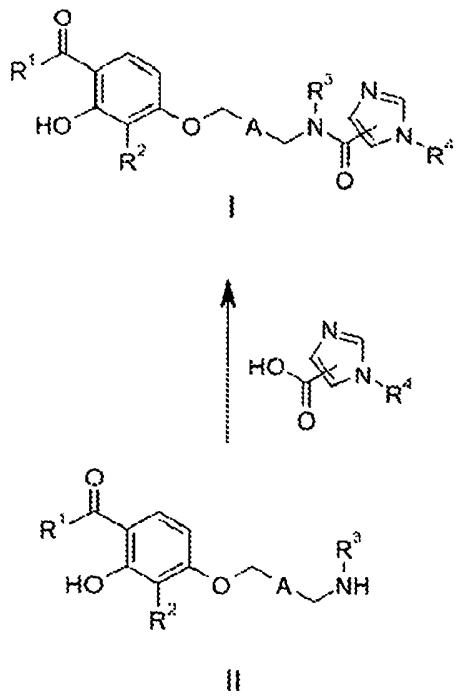
usado como comparação (10 mg/kg, p.o., dissolvido em água). Imediatamente após a dosagem, os ratos são colocados de novo na sua gaiola, e o experimentador desliga a luz e sai da sala. A sala de dosagem é escurecida durante as restantes 4 h do período de pré-tratamento.

Após o período de pré-tratamento, os ratos são tomados individualmente a uma sala adjacente intensamente iluminada em que as temperaturas corporais de base são determinadas através da inserção de uma sonda rectal lubrificada com óleo mineral. A temperatura corporal é avaliada usando um termómetro PHYSITEMP BAT-12® Microprobe Thermometer com uma sonda rectal de rato PHYSITEMP RET-2® (Physitemp Instruments Inc., Clifton, NJ, EUA). A sonda é inserida aproximadamente 2 cm para o interior do recto, para medir a temperatura corporal interna (esta é a temperatura corporal de base, T₁, em graus Celsius). Dez minutos depois, regista-se uma segunda medição da temperatura corporal (T₂). A diferença na temperatura corporal (T₂ - T₁) é definida como a resposta hipertérmica induzida pelo stresse. A dose à qual um composto produz uma redução de 35% na resposta hipertérmica induzida pelo stresse, em relação à resposta do veículo, é definida como a dose T₃₅.

No ensaio acima, o composto do Exemplo 1 produz uma redução na hipertermia induzida pelo stresse com uma dose T₃₅ = 3,2 mg/kg. Isto demonstra que um composto da presente invenção é útil num modelo *in vivo* da ansiedade.

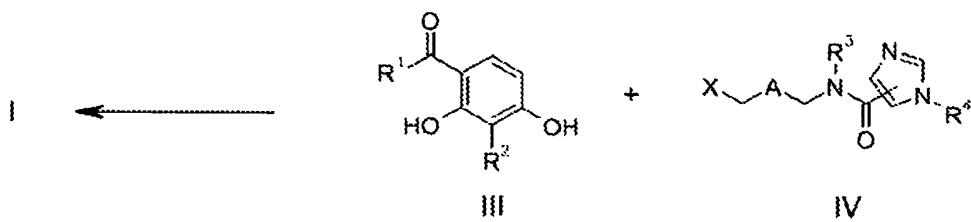
Um composto de fórmula I pode ser preparado através de um processo que inclui processos conhecidos na técnica química para a produção de compostos estruturalmente análogos ou através de um processo aqui descrito incluindo os processos descritos para as Preparações e Exemplos. Um novo processo aqui descrito proporciona outro aspecto da invenção. Um processo para a preparação de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e novos intermediários para o fabrico de um composto de fórmula I proporcionam características adicionais da invenção e são ilustrados pelos seguintes procedimentos nos quais os significados dos radicais genéricos são tais como definidos acima, excepto se especificado de outro modo.

Esquema A



Geralmente, um composto de fórmula I pode ser preparado a partir de um composto de fórmula II. Mais especificamente no Esquema A, uma amina de fórmula II é acoplada com um ácido imidazole carboxílico, 1-hidroxiben-zotriazole e um reagente carbodi-imida num solvente adequado tal como tetra-hidrofurano para proporcionar uma amida de fórmula I em que R⁴ é alquilo C₁-C₃. Os reagentes carbodi-imida adequados incluem hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida. Para uma amida de fórmula I em que R⁴ é hidrogénio, o acoplamento é levado a cabo com um ácido imidazole carboxílico em que o R⁴ hidrogénio é substituído com um grupo protector adequado tal como trifenilmetilo. A remoção do grupo protector proporciona uma amida de fórmula I em que R⁴ é hidrogénio.

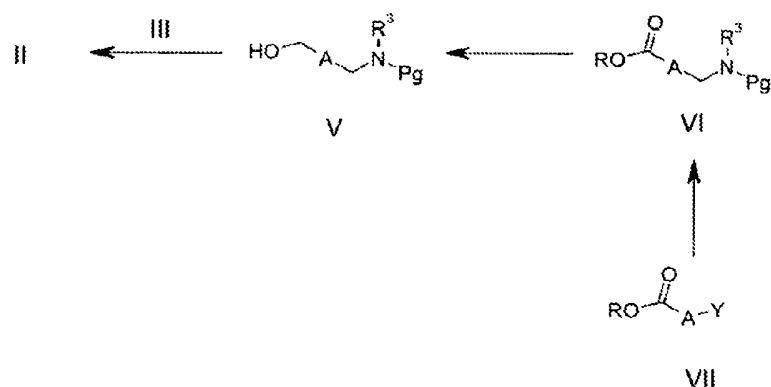
Esquema B



Um composto de fórmula I pode também ser preparado a partir de um composto de fórmula III. Mais especificamente, no Esquema B, faz-se reagir um fenol de fórmula III sob condições Mistunobu com um composto de fórmula IV em que X é OH na presença de uma organofosfina tal como trifenilfosfina e um reagente azidocarbonilo apropriado tal como azodicarboxilato de di-isopropilo para

proporcionar um composto de fórmula I. Solventes adequados incluem tolueno. Alternativamente, um composto de fórmula I pode ser preparado através da reacção de um composto de fórmula III com um composto de fórmula IV em que X é um grupo de partida na presença de uma base tal como carbonato de lítio e um solvente adequado tal como DMF. Grupos de saída adequados incluem halogenetos, tais como iodetos ou brometos, e ésteres de sulfonato, tais como éster metanossulfonato.

Esquema C



Um composto de fórmula II pode ser preparado a partir de um composto de fórmula VII. Mais especificamente no Esquema C, reage-se um composto de fórmula VII em que Y é ciano ou azidometilo com um agente redutor adequado para proporcionar um composto de fórmula VII em que Y é aminometilo. A protecção do grupo aminometilo proporciona um composto de fórmula VI que é feito reagir subsequentemente com um agente redutor tal como hidreto de alumínio lítio num solvente tal como tetra-hidrofurano para proporcionar um composto hidroxilo de fórmula V. Além disso, um composto hidroxilo de fórmula V pode reagir directamente

com um composto de fórmula III ou convertido num grupo de saída adequado antes da reacção com o composto III para proporcionar um composto de fórmula II tal como descrito no Esquema B.

Nas preparações e exemplos ilustrativas seguintes, utilizam-se ao longo do documento os seguintes significados e abreviaturas: DMSO, dimetil sulfóxido (perdeuterado [-d₆] se para RMN); MS, espectro de massa; EtOAc, acetato de etilo; THF, tetra-hidrofurano; min, minutos; HPLC, cromatografia líquida de elevada eficiência; LC-MS, HPLC-espectrometria de massa; GC, cromatografia gasosa; MeOH, metanol; MTBE, metil t-butil éter; SCX-2, resina de permuta catiónica; pf, ponto de fusão; e RMN, espectroscopia ou espectro de ressonância magnética nuclear. Os reagentes foram obtidos a partir de uma variedade de fontes comerciais. Os solventes são geralmente removidos sob pressão reduzida (evaporados). Nalgumas preparações os rendimentos indicados são rendimentos em bruto para produtos que são isolados por evaporação ou filtração e utilizados directamente sem qualquer purificação. Leva-se a cabo HPLC num equipamento Waters 600, utilizando a versão 2 do programa informático Empower; coluna Chromolith Performance RP-18e, 4,6 x 100 mm; caudal: 5 mL/min; gradiente: 10% solvente A (0,1% ácido trifluoroacético em acetonitrilo), 90% solvente B (0,1% ácido trifluoroacético em água) durante 1 min, aumentado linearmente até 80% de solvente A ao longo de 4 min, manutenção a 80% de solvente A durante 3 min; detector: Waters PDA 996 usando PDA num único canal a 254.

Preparação 1

1 - (2,4-Di-hidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona

Combina-se resorcinol (1010 g, 9,17 mol) em etearato de trifluoreto de boro (1,9 L, 15,0 mol) e agita-se mecanicamente num frasco de Morton de 12 L à temperatura ambiente. A mistura é tratada com cloreto de isobutirilo (880 mL, 8,37 mol), puro, ao longo de um período de 3 horas através de um funil de adição, depois agita-se ao longo da noite à temperatura ambiente. Verte-se o óleo arrefecido sobre ~10 kg de gelo picado e extraí-se duas vezes com éter etílico (total de 5 L). Lavam-se as fases orgânicas com água, solução saturada de cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se o filtrado para proporcionar o composto do título (1636 g, rendimento quantitativo) na forma de um óleo avermelhado. HPLC t_R = 4,29 min; ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,03 (s, 1H), 7,69 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,4 (m, 2H), 3,51 (hept, J = 8,0 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 8,0 Hz, 6H).

O seguinte composto é preparado essencialmente pelo método da Preparação 1.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|---|---|
| 2 | 1-(2,4-Di-hidroxi-fenil)-3,3-dimetilbutan-1-ona | ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 12,9 (bs, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 2,8, 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 0,98 (s, 9H) |

Preparação 3

1-(2,4-Di-hidroxi-fenil)-3-metil-butan-1-ona

Adiciona-se ácido isovalérico (5,10 g, 50 mmol, 5,5 mL) numa só porção a uma mistura de resorcinol (5,00 g, 45,4 mmol) em etearato de trifluoreto de boro (38,67 g, 272,5 mmol, 34,5 mL) à temperatura ambiente sob gás de Árgon. Aquece-se a mistura reaccional a 90°C durante 1,5 horas. Arrefece-se a mistura reaccional à temperatura ambiente e verte-se numa solução aquosa de acetato de sódio a 20% e agita-se durante a noite. Extrai-se a mistura aquosa com acetato de etilo (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com sequencialmente com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida para proporcionar o produto na forma de um óleo acastanhado (9,80 g; 50,5 mmol, rendimento 111%). MS (m/z): 195 (M+1).

Os seguintes compostos são preparados essencialmente pelo método da Preparação 3.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|--|---------------------|
| 4 | 1-(2,4-Di-hidroxi-fenil)-butan-1-ona | MS (m/z): 181 (M+1) |
| 5 | 1-(2,4-Di-hidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona | MS (m/z): 181 (M+1) |
| 6 | Ciclopropil-(2,4-di-hidroxi-fenil)-metanona | MS (m/z): 179 (M+1) |
| 7 | Ciclobutil-(2,4-di-hidroxi-fenil)-metanona | MS (m/z): 193 (M+1) |
| 8 | 2-Ciclobutil-1-(2,4-di-hidroxi-fenil)metanona | MS (m/z): 207 (M+1) |
| 9 | Ciclopentil-(2,4-di-hidroxi-fenil)-metanona | MS (m/z): 207 (M+1) |
| 10 | 2-Ciclopentil-1-(2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona | MS (m/z): 221 (M+1) |

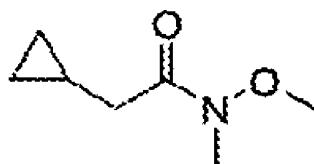
Preparação 11

1-Bromo-2,4-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-benzeno

Agita-se 4-bromoresorcino (50 g, 265 mmol) em tolueno (1 L) e trata-se com terc-butildimetilclorossilano (90 g, 597 mmol) e 1H-imidazole (50 g, 734 mmol). Aquece-se sob refluxo durante 6 horas, depois agita-se durante a noite à temperatura ambiente. lava-se a fase orgânica com água, solução de hidróxido de sódio diluída e salmoura, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e evapora-se para resultar no composto em título na forma de um óleo de cor âmbar (88,3 g, 80% rendimento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,37 (m, 2H), 1,04 (s, 6H), 0,97 (s, 6H), 0,24 (s, 3H), 0,19 (s, 3H).

Preparação 12

2-Ciclopropil-N-metoxi-N-metil-acetamida



Agita-se ácido ciclopropanoacético (30 g, 300 mmol) em diclorometano (1 L) e trata-se com 1,1'-carbonildi-imidazole (52,5 g, 324mmol) lentamente. Agita-se durante 2 horas à temperatura ambiente e trata-se com hidrocloreto de N,O-dimetil-hidroxilamina (30 g, 308 mmol), puro, numa porção; agita-se durante a noite. Verte-

se a mistura em água e extrai-se duas vezes com diclorometano. Lavam-se as fases orgânicas com água, ácido clorídrico diluído, solução saturada de bicarbonato de sódio, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se para resultar no composto do título (38 g, 89%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 3,66 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,16 (m, 2H).

Preparação 13**2-Ciclopropil-1-(2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona**

Agita-se 1-bromo-2,4-bis-(terc-butil-dimetilsilaniloxi)-benzeno (100 g, 240 mmol) em éter dietílico (1 L, anidro) a -60°C e trata-se com terc-butil-lítio a 1,7M em pentano (290 mL, 493 mmol) adicionando-se através de um funil ao logo de um período de 10 minutos. Agita-se durante 15 min, depois trata-se com 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metil-acetamida (34 g, 237 mmol) numa quantidade mínima de éter etílico. Remove-se o banho frio, agita-se durante 1 hora, trata-se com ácido clorídrico aquoso a 1N (100 mL), e agita-se durante mais uma hora. Separam-se as fases e lava-se a fase orgânica com ácido clorídrico aquoso a 1N (100 mL), salmoura, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se. Dissolve o resíduo em tetra-hidrofuran (1 L), trata-se com solução de fluoreto de tetrabutilamônio em tetra-hidrofuran (500 mL, 500 mmol), e agita-se durante 3 horas. Verte-se a mistura para 1 L de água contendo 120 mL de 5N ácido clorídrico,

separam-se as fases, e extrai-se a fase aquosa duas vezes com acetato de etilo. Lavam-se as fases orgânicas com salmoura, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se. Submete-se o resíduo a cromatografia em sílica gel (Biotage® Radial Compression equipado com uma coluna de 75 L) com eluição com 25% de acetato de etilo em hexanos para isolar o composto do título (43 g, rendimento de 94%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 12,83 (s, 1H), 7,60 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 6,39 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 2,80 (d, $J= 4,0$ Hz, 2H), 1,13 (m, 1H), 0,60 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

Preparação 14

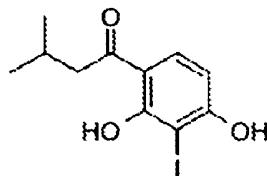
1 - (2,4-Di-hidroxi-3-iodo-fenil)-2-metil-propan-1-ona

Agitam-se mecanicamente suspensões de 1-(2,4-di-hidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona (818 g, 4,54 mol) em etanol (3 L) e água (6 L) em dois frascos de Morton de 22 L Morton separados. Trata-se cada suspensão com iodato de potássio (170 g, 794 mmol) e iodo (410 g, 1,62 mol) e deixa-se agitar durante a noite à temperatura ambiente. Diluem-se as misturas com água (2 L), ajusta-se o pH a 4 através da adição de ácido clorídrico a 5N, depois extraí-se duas vezes com 4 L de acetato de etilo. Lavam-se as orgânicas uma vez com bissulfito de sódio aquoso diluído, salmoura, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, combinam-se ambos os filtrados, e evapora-se a 2,6 kg de um sólido branco. Realiza-se a cromatografia de porções de 500 g do sólido em 3,5 kg de sílica gel, elui-se com 80% de diclorometano em heptano para resultar no composto do

título (1357 g, rendimento de 49%) com uma pureza de aproximadamente 97% (HPLC revela 97% de pureza, com 3% do análogo 3,5-di-iodo; LCMS confirma ambos. HPLC $t_R = 4,75$ min; ^1H RMN (CDCl_3) δ 14,07 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,53 (hept, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H); MS (m/z): 307,0 (M+1).

Preparação 15

1 - (2,4-Di-hidroxi-3-iodo-fenil)-3-metil-butan-1-ona



Adiciona-se iodo (4,99 g, 19,7 mmol) e iodato de potássio (2,16 g, 10,1 mmol) a uma solução de 12,4-di-hidroxi-fenil)-3-metil-butan-1-ona (9,80 g, 50,5 mmol) em etanol (50 mL) e água (80 mL) à temperatura ambiente. Agita-se a mistura reaccional vigorosamente durante a noite. Dilui-se a mistura reaccional com água, extrai-se a mistura com acetato de etilo (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida para resultar no produto na forma de um óleo (15,00 g, 46,9 mmol, rendimento de 93%). MS (m/z): 321 (M+1).

Os seguintes compostos são preparados essencialmente pelo método de Preparação 15.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|---|--|
| 16 | 1-(2,4-Di-hidroxi-3-iodo-fenil)-etanona | ¹ H RMN (CDCl ₃) δ 13,77 (s, 1H), 7,66 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 2,60 (s, 3H) |
| 17 | 1-(2,4-Di-hidroxi-3-iodo-fenil)-propan-1-ona | ¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 13,74 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 7,82 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,98 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 1,07 (t, J= 8,0 Hz, 3H) |
| 18 | 1-(2,4-Di-hidroxi-3-iodo-fenil)-butan-1-ona | MS (m/z) : 305 (M-1) |
| 19 | 1-(2,4-Di-hidroxi-3-iodo-fenil)-2-metil-propan-1-ona | MS (m/z) : 305 (M-1) |
| 20 | Ciclopropil-(2,4-di-hidroxi-3-iodo-fenil)-metanona | MS (m/z) : 305 (M-1) |
| 21 | 2-Ciclopropil-(2,4-di-hidroxi-3-iodo-fenil)-etanona | ¹ H RMN (CDCl ₃) δ 13,89 (s, 1H), 7,65 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 2,84 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 1,14 (m, 1H), 0,61 (m, 2H), 0,22 (m, 2H) |
| 22 | Ciclobutil-(2,4-di-hidroxi-3-iodo-fenil)-metanona | MS (m/z) : 316 (M-1) |
| 23 | 2-Ciclobutil-(2,4-di-hidroxi-3-iodo-fenil)-etanona | MS (m/z) : 331 (M-1) |
| 24 | Ciclopentil-(2,4-di-hidroxi-3-iodo-fenil)-metanona | MS (m/z) : 331 (M-1) |
| 25 | 1-(2,4-di-hidroxi-3-iodo-fenil)-3,3-dimetil-butan-1-ona | ¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 14,12 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 7,90 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J= 8 Hz, 1H), 2,82 (s, 2H), 0,98 (s, 9H) |
| 26 | 2-Ciclopentil-(2,4-di-hidroxi-3-iodo-fenil)-etanona | MS (m/z) : 347 (M+1) |

Preparação 27

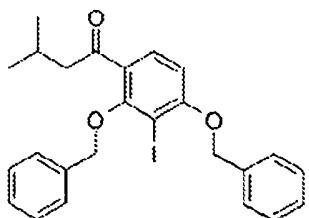
1-(2,4-Bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-2-metil-propan-1-ona

Combina-se 1-(2,4-di-hidroxi-3-iodo-fenil)-2-me-

til-propan-1-ona (1357 g, 4,43 mol), brometo de benzilo (1345 mL, 11,28 mol), e carbonato de césio (2460 g, 7,55 mol) em dimetilformamida (12 L) num balão de Morton de 22 L e agita-se à temperatura ambiente durante a noite. Filtram-se os sais e concentra-se o filtrado (remove-se 8 L de dimetilformamida por evaporação). Combina-se o resíduo com os sais, dilui-se com água (10 L) e extrai-se com 2:1 acetato de etilo/tolueno (2 x 6 L). Lavam-se os extractos com água (3 x 4 L), salmoura, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se. Agita-se o sólido resultante em 9 L de 10% acetato de etilo em hexano durante 1 hora, filtra-se, lava-se o sólido com hexanos e seca-se ao ar para resultar no composto do título (1710 g, rendimento de 79%) na forma de um sólido branco sujo. HPLC $t_R = 6,60$ min; ^1H RMN (DMSO-d₆) δ 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,4 (m, 10H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,43 (hept, $J = 8,0$ Hz, 1H), 0,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H).

Preparação 28

1 - (2,4-Bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-3-metil-butan-1-ona



Adiciona-se brometo de benzilo (17,63 g, 103,1 mmol, 12,3 mL) e carbonato de césio (30,53 g, 93,7 mmol) a

uma solução de 1-(2,4-di-hidroxi-3-iodo-fenil)-3-metilbutan-1-ona (15,00 g, 46,9 mmol) em dimetilformamida anidra (120 mL) à temperatura ambiente sob gás Árgon. Agita-se a reacção à temperatura ambiente durante a noite. Filtra-se a mistura e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida até um óleo. Particiona-se o óleo entre éter e água. Separa-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com éter (2x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se para resultar num óleo avermelhado (22,5 g, 45 mmol, rendimento de 96%). MS (m/z) : 501 (M+1).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelos métodos da Preparação 28.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|--------------|---|--|
| 29 | 1-(2,4-Bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-etanona | ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,69 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 7,4 (m, 10H), 6,73 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,56 (s, 3H) |
| 30 | 1-(2,4-Bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-propan-1-ona | ^1H RMN (CDCl_6) δ 7,5 (m, 11H), 6,73 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,94 (q, $J= 8,0$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J= 8,0$ Hz, 3H) |
| 31 | 1-(2,4-Bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-butan-1-ona | MS (m/z) : 509 (M+23) |
| 32 | 1-(2,4-Bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-2-metil-propan-1-ona | MS (m/z) : 487 (M+1) |
| 33 | (2,4-Bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-ciclopropil-metanona | - |
| 34 | (2,4-Bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-2-ciclopropil-etanona | ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,5 (m, 11H), 6,73 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,83 (d, $J= 8,0$ Hz, 2H), 1,03 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,03 (m, 2H) |

(continuação)

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|--------------|--|---|
| 35 | (2,4-Bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-ciclobutil-metanona | - |
| 36 | 1-(2,4-bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-2-ciclobutil-etanona | - |
| 37 | (2,4-Bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-ciclopentil-metanona | MS (m/z) : 513 (M+1) |
| 38 | 1-(2,4-bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-3,3-dimetil-butan-1-ona | ¹ H RMN (CDCl ₃) δ 7,5 (m, 11H), 6,72 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 0,93 (s, 9H) |
| 39 | 1-(2,4-bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-2-ciclopentil-etanona | - |

Preparação 40

1-(2,4-Bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona

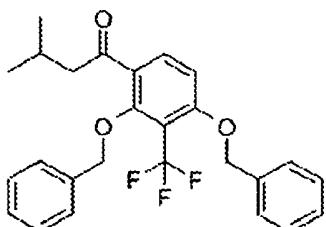
Agita-se 1-(2,4-bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-2-metil-propan-1-ona (1500 g, 3,08 mol) em dimetilformamida (11 L) num balão de Morton de 22 L e trata-se com metil difluoro(fluorosulfonil)acetato (1622 g, 8,44 mol), triamida hexametilfosfórica (1475 mL, 8,47 mol), e iodeto de cobre(I) (890 g, 4,67 mol). Desgaseifica-se através de um tubo de entrada de vidro sinterizado durante 1 hora, depois aquece-se a 80°C durante 17 horas e agita-se durante o fim de semana à temperatura ambiente. Remove-se a solução por filtração dos sais e concentra-se o filtrado através de pressão reduzida (~10 L de solvente removido). Lavam-se os sais com acetato de etilo (4 L), combinam-se

as lavagens com o resíduo concentrado, e transfere-se a mistura para um funil separador de 22 L. A mistura ainda diluída com tolueno (2 L), e lavada com água (8 L) contendo hidróxido de amónio (500 mL, conc) e cloreto de amónio (250 g). Separa-se as camadas e extraí-se a fase aquosa com 2: 1 acetato de etilo/tolueno (6 L). Combinam-se as fases orgânicas e lava-se com água (4 L) contendo hidróxido de amónio (500 mL, conc) e cloreto de amónio (250 g), água (4 L), cloreto de sódio saturado aquoso (4 L), seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se o filtrado para resultar no composto do título (1460 g, rendimento de 99%) na forma de um óleo avermelhado. HPLC t_R = 6,51 min; ^1H RMN (DMSO-d₆) δ 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,4 (m, 11H), 5,31 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,38 (hept, J = 8,0 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 8,0 Hz, 6H); ^{19}F RMN (DMSO-d₆) δ -54,40

Alternativamente, o composto da Preparação 40 pode ser preparado através da substituição da triamida hexametilfosfórica pela dimetilformamida.

Preparação 41

1-(2,4-Bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-butan-1-ona



Adiciona-se metil difluoro(fluorosulfonil)acetato (23,32 g, 121,4 mmol, 15,4 mL), iodeto de cobre(I) (12,85 g, 67,5 mmol) a uma solução de 1-(2,4-bis-benziloxi-3-iodo-fenil)-3-metil-butan-1-oná (22,5 g, 45 mmol) em dimetilacetamida (158 mL) e triamida hexametilfosfórica (22 mL). Borbulha-se árgon através da mistura reaccional durante 5 min. Aquece-se a mistura reaccional a 80°C durante a noite. Arrefece-se até à temperatura ambiente, filtram-se os sólidos e lava-se com éter. Transfere-se o filtrado para um funil de separação E extrai-se com éter (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se sequencialmente com água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, e concentra-se no composto do título na forma de um óleo escuro (19,1 g, 38,9 mmol, rendimento de 86%). MS (m/z): 465 (M+23).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelos métodos da Preparação 41.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|--------------|---|--|
| 42 | 1-(2,4-Bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona | ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,72 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 7,4 (m, 10H), 6,90 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,52 (s, 3H) |
| 43 | 1-(2,4-Bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-propan-1-oná | ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,67 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 7,5 (m, 10H), 6,90 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,90 (q, $J= 8,0$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J= 8,0$ Hz, 3H) |
| 44 | 1-(2,4-Bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-butan-1-oná | MS (m/z): 451 (M+23) |

(continuação)

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|--------------|--|---|
| 45 | 1-(2,4-Bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona | MS (m/z) : 451 (M+23) |
| 46 | (2,4-Bis-benziloxi-3-trifluoro-metil-fenil)-ciclopropil-metanona | MS (m/z) : 427 (M+1) |
| 47 | (2,4-Bis-benziloxi-3-trifluoro-metil-fenil)-2-ciclopropil-etanona | ¹ H RMN (CDCl ₃) δ 7,69 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,4 (m, 10H), 6,90 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,79 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,46 (m, 2H), 0,01 (m, 2H) |
| 48 | (2,4-Bis-benziloxi-3-trifluoro-metil-fenil)-ciclobutil-metanona | - |
| 49 | 1-(2,4-bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-2-ciclobutil-etanona | - |
| 50 | (2,4-Bis-benziloxi-3-trifluoro-metil-fenil)-ciclopentil-metanona | MS (m/z) : 477 (M+23) |
| 51 | 1-(2,4-bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-3,3-dimetil-butan-1-ona | ¹ H RMN (CDCl ₃) δ 7,61 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,5 (m, 10H), 6,90 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 0,93 (s, 9H) |
| 52 | 1-(2,4-bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-2-ciclopentil-etanona | - |

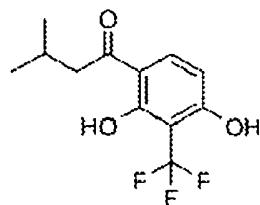
Preparação 53

1-(2,4-Di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona

Agita-se 1-(2,4-bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona (1460 g, 3,07 mol) em sulfureto de dimetilo (8 L, 108,81 mol), trata-se com ácido metanossulfónico (2,5 L, 38,13 mol), depois submete-se a um refluxo suave durante a noite. Arrefece-se a mistura até 33°C e trata-se com gelo picado (~6 kg) a uma cadência tal para manter a mistura abaixo do refluxo. Transfere-se a mistura para um funil de separação, separam-se as fases, e extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo (6 L). Lavam-se as fases orgânicas com água (4 L), solução saturada de cloreto de sódio (4 L), seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se até se formar um sólido castanho. Recristaliza-se o sólido a partir de tolueno (4 L) para resultar em 527 g de 1-(2,4-di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona na forma de um sólido castanho claro (3 recolhas). O filtrado é concentrado até 380 g de um óleo preto arenoso e filtrado através de um leito de sílica gel para resultar em 216 g de um sólido amarelo, que é recristalizado a partir de tolueno para resultar em 69 g de material adicional. Combinam-se todos os lotes para resultar no composto do título (596 g, rendimento de 78%): HPLC t_R = 4,98 min; ^1H RMN (DMSO-d₆) δ 14,15 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,62 (hept, J = 8,0 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 8,0 Hz, 6H); ^{19}F RMN (DMSO-d₆) δ -54,50; MS (m/z): 249,0 (M+1).

Preparação 54

1-(2,4-Di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-butan-1-
ona



Adiciona-se ácido metanossulfónico (41 mL) a uma solução de 1-(2,4-bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-butan-1-ona (19,1 g, 38,9 mmol) em sulfureto de dimetilo (146 mL) à temperatura ambiente sob gás Argon. Aquece-se a mistura reaccional suavemente até refluxo durante a noite. Para-se a reacção com gelo-água e agita-se durante 1 hora. Separa-se a fase orgânica e extraí-se a aquosa com acetato de etilo (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se para originar um óleo em bruto. Purifica-se o óleo em bruto resultante por cromatografia "flash" em coluna (sílica gel) eluindo com 25% de acetato de etilo/hexano para resultar no composto do título na forma de um sólido castanho claro (5,3 g, 20,2 mmol, rendimento de 52%). MS (m/z): 263 (M+1).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelos métodos da Preparação 54.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|--|---|
| 55 | 1-(2,4-Di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona | ¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 13,95 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H) |
| 56 | 1-(2,4-Di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona | ¹ H RMN (CDCl ₃) δ 13,90 (s, 1H), 7,80 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,77 (q, J= 8,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,97 (q, J= 8,0 Hz, 2H), 1,23 (t, J= 8,0 Hz, 3H) |
| 57 | 1-(2,4-Di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-butan-1-ona | MS (m/z) : 247 (M-1) |
| 58 | 1-(2,4-Di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona | MS (m/z) : 247 (M-1) |
| 59 | 2-Ciclopropil-(2,4-di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona | ¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 14,05 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,89 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 1,01 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,17 (m, 2H) |
| 60 | Ciclobutil-(2,4-di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona | MS (m/z) : 259 (M-1) |
| 61 | 2-Ciclobutil-1-(2,4-di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona | MS (m/z) : 273 (M-1) |
| 62 | Ciclopentil-(2,4-di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona | MS (m/z) : 273 (M-1) |
| 63 | 1-(2,4-Bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-3,3-dimetil-butan-1-ona | ¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 14,37 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,10 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,82 (s, 2H), 0,99 (s, 9H) |
| 64 | 2-Ciclopentil-1-(2,4-de-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-etanona | MS (m/z) : 287 (M-1) |

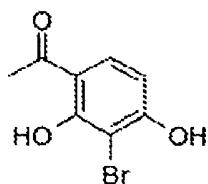
Preparação 65

Ciclopropil-(2,4-di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona

Dissolve-se (2,4-bis-benziloxi-3-trifluorometil-fenil)-ciclopropil-metanona (881 mg, 1,86 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (15 mL) e adiciona-se paládio em carbono (594 mg, 557 µmole). Desgaseifica-se (3x) e hidrogena-se a 138 kPa (medida) sob atmosfera de hidrogénio durante 4 horas. Filtra-se a mistura reaccional através de uma célula de filtração e concentra-se para resultar no composto do título em bruto (470 mg, 1,91 mmol). MS (m/z): 245 (M-1).

Preparação 66

1-(3-Bromo-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona



Agita-se 1-(3-bromo-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (20 g, 82 mmol) em diclorometano (500 mL) a -30°C sob uma atmosfera de azoto. Trata-se com tribrometo de boro (30 mL, 318 mmol) e agita-se durante a noite à temperatura ambiente. Verte-se a mistura para gelo picado e agita-se durante 1 hora. Extrai-se duas vezes com diclorometano, lavam-se as fases orgânicas com água,

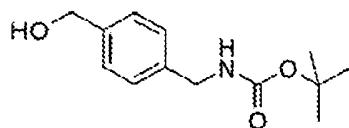
solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se o filtrado. Submete-se o resíduo a cromatografia em sílica gel e elui-se com 2:1 diclorometano/hexano para resultar no composto do título (13,8 g, rendimento de 74%) na forma de um pó branco sujo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,5 (s, 1H), 7,65 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,60 (s, 3H).

Os seguintes compostos são preparados essencialmente pelo método na Preparação 66.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|---|----------------------|
| 67 | 1-(3-bromo-2,4-di-hidroxifenil)-3-metilbutan-1-ona | - |
| 68 | 1-(3-bromo-2,4-di-hidroxifenil)-2-metilpropan-1-ona | MS (m/z) : 258 (M-1) |
| 69 | 1-(3-bromo-2,4-di-hidroxifenil) butan-1-ona | MS (m/z) : 258 (M-1) |

Preparação 70

Éster terc-butílico do ácido (4-hidroximetil-benzil)-carbâmico



Agita-se uma solução de hidreto de alumínio-lítio em tetra-hidrofuranô a 1,0 M (8 L) num balão de fundo redondo com 4-aberturas de 22 L, aquece-se a 40°C, e trata-se com ácido 4-cianobenzóico (350 g, 2,36 mol), puro, em porções de 25 g, a uma tal taxa pra manter a

temperatura abaixo de 60°C. Agita-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente, arrefece-se até ~5°C com um banho de gelo, trata-se com água (304 mL), 15% solução aquosa de hidróxido de sódio (304 mL), e água (912 mL) a uma taxa tal para manter a temperatura abaixo de 25°C durante todas as adições. Remove-se o banho de gelo e agita-se durante ~1 hora, depois filtra-se, lavando o bolo com tetra-hidrofuran0 (2 L). Seca-se o filtrado com sulfato de magnésio, filtra-se, e trata-se o filtrado com dicarbonato de di-terc-butilo (576 g, 2,59 mol). Agita-se durante a noite à temperatura ambiente, depois dilui-se com éter etílico (7,5 L), lava-se com salmoura (2 x 2 L), seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se o filtrado até um sólido branco sujo. Suspende-se o sólido em acetato de etilo (1 L) e hexanos (8 L) e filtra-se para resultar no composto do título (457 g, rendimento de 82%) na forma de um sólido branco sujo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,30 (ABq, $J= 12,0, 8,0$ Hz, 4H), 4,8 (bs, 1H), 4,68 (bs, 2H), 4,31 (d, $J= 4$ Hz, 2H), 1,7 (bs, 1H), 1,46 (s, 9H).

Preparação 71

éster metílico do ácido 2-cloro-4-metil-benzóico

Adiciona-se cloreto de hidrogénio a 4N em 1,4-dioxano (20 mL, 80 mmol) a ácido 2-cloro-4-metilbenzóico (5,0 g, 29,3 mmol) em metanol (60 mL). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante o fim de semana. Concentra-se a mistura reaccional e particiona-se o

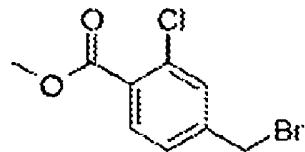
resíduo entre acetato de etilo e uma solução aquosa satura da de bicarbonato de sódio. Separa-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo (2x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se para resultar no composto do título na forma de um óleo acastanhado (4,7 g, 25,5 mmol).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelos métodos da Preparação 71.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|--|---------------|
| 72 | Éster do ácido 2,3-difluoro-4-metil-benzóico | - |
| 73 | Éster do ácido 2-metoxi-4-metil-benzóico | - |

Preparação 74

Éster metílico do ácido 4-bromometil-2-cloro-benzóico



Adiciona-se peróxido de benzoílo (308 mg, 1,27 mmol) a uma mistura de metil-3-cloro-4-metilbenzoato (4,7 g, 25,5 mmol) e N-bromosuccinimida (4,98 g, 28,00 mmol) em tetracloreto de carbono anidro (100 mL). Refluxa-se a mistura reaccional durante 4 horas e arrefece-se até à temperatura ambiente. Filtra-se a mistura reaccional e concentra-se o filtrado para resultar no composto do

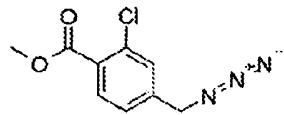
título na forma de um óleo em bruto (7,6g, 28,8 mmol). MS (m/z) : 264 (M+1).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelos métodos da Preparação 74.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|--|----------------------|
| 75 | Éster metílico do ácido 4-bromometil-2,3-difluoro-benzóico | - |
| 76 | Éster metílico do ácido 4-bromometil-3-cloro-benzóico | - |
| 77 | Éster metílico do ácido 4-bromometil-2 metoxi-benzóico | MS (m/z) : 260 (M+1) |

Preparação 78

Éster metílico do ácido 4-azidometil-2-cloro-benzóico



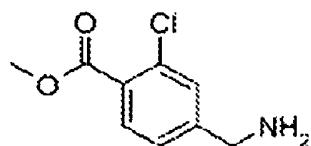
Adiciona-se azida de sódio (2,44g, 37,49 mmol) a éster metílico do ácido 4-bromometil-2-cloro-benzóico (7,6 g, 28,84 mmol) em dimetilformamida anidra (100 mL) à temperatura ambiente sob gás Árgon. Agita-se a mistura reaccional a 50°C durante a noite. A reacção é parada com água e extrai-se com éter (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se para resultar no produto em bruto (5,8 g, 25,7 mmol).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelos métodos da Preparação 78.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|--|----------------------|
| 79 | Éster metílico do ácido 4-azidometil-2,3-difluoro-benzóico | - |
| 80 | Éster metílico do ácido 4-azidometil-3-cloro-benzóico | - |
| 81 | Éster metílico do ácido 4-azidometil-3-metoxi-benzóico | - |
| 82 | Éster metílico do ácido 4-azidometil-2-metoxi-benzóico | MS (m/z) : 222 (M+1) |

Preparação 83

Éster metílico do ácido 4-aminometil-2-cloro-benzóico



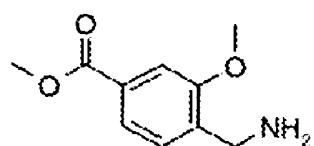
Adiciona-se trifenilfosfina (30,3 g, 115 mmol) a éster metílico de ácido 4-azidometil-2-cloro-benzóico (5,8 g, 25,7 mmol) em tetra-hidrofurano (152 mL) e água (4,6 mL). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Concentra-se a mistura reaccional e particiona-se o resíduo entre ácido clorídrico a 1N e acetato de etilo. Separa-se a fase orgânica e lava-se a fase orgânica com água. Combinam-se as fases aquosas, lava-se com acetato de etilo, e depois neutraliza-se com hidróxido de sódio a 1N. Exrai-se a mistura aquosa resultante com acetato de etilo (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se para resultar no composto em bruto do título (2,2 g, 11,0 mmol). MS (m/z) : 200 (M+1).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelos métodos da Preparação 83.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|--|----------------------|
| 84 | Éster metílico do ácido 4-aminometil-2,3-difluoro-benzóico | MS (m/z) : 202 (M+1) |
| 85 | Éster metílico do ácido 4-aminometil-3-cloro-benzóico | MS (m/z) : 200 (M+1) |

Preparação 86

Éster metílico do ácido 4-aminometil-3-metoxi-benzóico



Hidrogena-se uma mistura de éster metílico do ácido 4-azidometil-3-metoxi-benzóico (4,1 g, 18,5 mmol) e paládio em carbono (4,9 g, 4,63 mmol) em etanol (200 mL) sob uma atmosfera de hidrogénio a 345 kPa durante 24 horas à temperatura ambiente. Filtra-se a mistura reaccional através de terra de diatomáceas e concentra-se o filtrado para resultar no composto em bruto do título (2,9 g, 14,9 mmol). MS (m/z) : 196 (M+1). Usa-se tal qual no passo seguinte.

O composto seguinte é preparado essencialmente pelo método da Preparação 86.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|--|---------------|
| 87 | Éster metílico do ácido 4-aminometil-2-metoxi-benzóico | |

Preparação 88

(4-Aminometil-3-fluoro-fenil)-metanol

Adiciona-se hidreto de lítio alumínio a 1M em tetra-hidrofuranô (121 mL, 121 mmol) a tetra-hidrofuranô anidro (100 mL) sob gás Árgon. Aquece-se a mistura reaccional a 40°C e adiciona-se em pequenas porções ácido 4-ciano-3-fluorobenzóico (5,0 g, 30.28 mmol) ao longo de um período de 1 hora. Agita-se a mistura reaccional a 40°C durante 4 horas e depois à temperatura ambiente durante a noite. Arrefece-se a mistura reaccional a 0°C e pára-se a reacção através da adição sequencial de água (5 mL), solução de hidróxido de sódio a 15% (17 mL), e água (5 mL). Deixa-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agita-se durante 1 hora. Filtra-se o precipitado através de terra de diatomáceas e concentra-se o filtrado para resultar no composto do título (4,4 g, 28,4 mmol).

Preparação 89

Éster metílico do ácido 4-aminometil-3-metil-benzóico

Adiciona-se o acetato de paládio (1,5 g, 6,5 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (4,4 g, 7,9 mmol), 4-bromo-2-metil-benzonitrilo (12,5 g, 64 mmol), metanol (159 ml), acetonitrilo (240 ml), trietilamina (46 mL) à autoclave Parr®. Sela-se a autoclave, purga-se com N₂ (6x), purga-se com monóxido de carbono (6x), e pressuriza-se com monóxido de carbono (862 kPa). Aquece-se a reacção a 100°C durante 24 horas. Deixa-se a mistura reaccional a Arrefecer até à temperatura ambiente e filtra-se. Concentra-se o filtrado. Re-dissolve-se o resíduo (41 g)

em metanol (1 L). Adiciona-se amónia a 7N em metanol (428 mL) e níquel de Raney (8 ml). Purga-se com gás azoto (3x), purga-se com gás hidrogénio (3x), e pressuriza-se com gás hidrogénio a 419 kPa. Aquece-se a 40°C durante 18 horas. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente e filtra-se a mistura reaccional. Concentra-se o filtrado para resultar no composto em bruto do título (16,8 g).

Preparação 90

Éster metílico do ácido 4-ciano-2-fluoro-benzóico

Adiciona-se hidrocloreto a 4N em 1,4-dioxano (100 mL, 400 mmol) a ácido 4-ciano-2-fluoro-benzóico (10,0 g, 60,5 mmol) em metanol (100 mL). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Concentra-se a mistura reaccional. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna (sílica gel) eluindo com 20% acetato de etilo/hexano para resultar no composto do título (6,8 g, 38,0 mmol).

Preparação 91

Éster metílico do ácido 4-aminometil-2-fluoro-benzóico

Adiciona-se uma suspensão de níquel de Raney em etanol (1,2 g, 1,2 ml) a éster metílico de 4-ciano-2-fluoro-benzóico (5,8 g, 30,0 mmol) em amónia a 2N em metanol (580 mL). Purga-se com gás azoto (3x), purga-se com gás hidrogénio (3x), e pressuriza-se com gás hidrogénio a 419 kPa. Aquece-se a mistura reaccional a 40°C

durante 18 horas. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente e filtra-se a mistura reaccional. Concentra-se o filtrado no composto em bruto do título (6,9 g, 99%). MS (m/z) : 184 (M+1).

Preparação 92

Éster metílico do ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-cloro-benzóico

Adiciona-se di-terc-butil-dicarbonato (2,65 g, 12,1 mmol) a éter metílico do ácido 4-aminometil-2-cloro-benzóico (2,2 g, 11,0 mmol) em terc-butanol (100 mL). Agita-se a mistura reaccional a 50°C durante 4 horas. Concentra-se a mistura reaccional e particiona-se entre água e acetato de etilo. Separa-se a fase orgânica e extraí-se a fase aquosa com acetato de etilo (2x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se para resultar no composto do título (3,2 g, 10,7 mmol). MS (m/z) : 322 (M+23).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelos métodos da Preparação 92.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|--|-----------------------|
| 93 | Éster metílico do ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2,3-difluoro-benzóico | MS (m/z) : 324 (M+23) |
| 94 | Éster metílico do ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-cloro-benzóico | MS (m/z) : 322 (M+23) |

(continuação)

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|--|-----------------------|
| 95 | Éster metílico do ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metoxi-benzóico | MS (m/z) : 318 (M+23) |
| 96 | Éster metílico do ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-metoxi-benzóico | MS (m/z) : 296 (M+23) |
| 97 | Éster terc-butílico do ácido (2-fluoro-4-hidroximetil-benril)-carbâmico | MS (m/z) : 278 (M+23) |
| 98 | Éster metílico do ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-fluoro-benzóico | MS (m/z) : 306 (M+23) |
| 99 | Éster metílico do ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metil-benzóico | MS (m/z) : 302 (M+23) |

Preparação 100

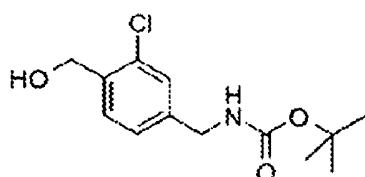
Éster metílico do ácido 4-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-3-metil-benzóico

Adiciona-se em porções uma dispersão de hidreto de sódio a 60% em óleo (472 mg, 11,81 mmol) a éster metílico de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metil-benzóico (3,0 g, 10,74 mmol) em dimetilformamida anidra (50 mL) a 0°C sob gás Árgon. Após a adição completa, agita-se a mistura reaccional durante 15 min a 0°C. Adiciona-se iodeto de metilo (735 µL, 11,8 mmol) à mistura reaccional. Deixa-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e agita-se durante a noite. A reacção é parada com cloreto de amónio aquoso saturado e extraí-se com acetato de etilo (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia (sílica gel) eluindo com 25% acetato de eti-

lo/hexano para resultar no composto do título. MS (m/z) : 316 (M+23) .

Preparação 101

Éster terc-butílico do ácido (3-cloro-4-hidroximetil-benzil)-carbâmico



Adiciona-se hidreto de lítio alumínio a 1M em tetra-hidrofuranato (32 mL, 32 mmol) a tetra-hidrofuranato anidro (240 mL) à temperatura ambiente sob gás Árgon, arrefece-se a 0°C e adiciona-se lentamente uma solução de ácido 4-(terc-butoxycarbonilamino-metil)-2-cloro-benzóico (3,2 g, 10,7 mmol) em tetra-hidrofuranato (120 mL). A mistura reaccional é agitada a 0°C durante 45 min. A reacção é parada com cloreto de amónio aquoso saturado e extraí-se com acetato de etilo (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia (sílica gel) eluindo com 35% de acetato de etilo/hexano para resultar no composto do título (2,1 g, 7,7 mmol). MS (m/z) : 294 (M+23) .

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelos métodos da Preparação 101.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|--|--------------------------|
| 102 | Éster terc-butílico do ácido (2,3-difluoro-4-hidroximetil-benzil)-carbâmico | MS (m/z) : 296 (M+23) |
| 103 | Éster terc-butílico do ácido (2-cloro-4-hidroximetil-benzil)-carbâmico | MS (m/z) : 294 (M+23) |
| 104 | Éster terc-butílico do ácido (4-hidroximetil-2-metoxi-benzil)-carbâmico | MS (m/z) : 290 (M+23) |
| 105 | Éster terc-butílico do ácido (4-hidroximetil-3-metoxi-benzil)-carbâmico | MS (m/z) : 290 (M+23) |
| 106 | Éster terc-butílico do ácido (4-hidroximetil-2-metil-benzil)-carbâmico | MS (m/z) : 274 (M+23) |
| 107 | Éster terc-butílico do ácido (4-hidroximetil-2-metil-benzil)-metil carbâmico | MS (m/z) : 288 (M+23) |
| 108 | Éster terc-butílico do ácido (3-fluoro-4-hidroximetil-benzil)-carbâmico | MS (m/z) : 278 (M+23) |

Preparação 109

Éster terc-butílico do ácido (3-iodometil-benzil)-carbâmico

Agita-se trifenilfosfina ligada a poliestireno (4,27 g, 12,8 mmol) e imidazole (0,86 g, 12,7 mmol) em diclorometano (45 mL). Adiciona-se uma solução de éster terc-butílico do ácido (3-hidroximetil-benzil)-carbâmico (1,70 g, 6,1 mmol) em diclorometano (45 mL). Adiciona-se iodo (3,22 g, 12,7 mmol) em 3 porções. Agita-se 16 horas. Filtra-se através de um leito de terra de diatomáceas. Lava-se com tiossulfato de sódio aquoso. Seca-se a porção orgânica sobre sulfato de sódio. Filtra-se e concentra-se. Submete-se o resíduo a cromatografia em sílica eluindo com 25% acetato de etilo/diclorometano para resultar no composto do título (2,53 g, 7,3 mmol).

Preparação 110

Éster metílico do ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzóico

Agita-se hidrocloreto do éster metílico do ácido 3-aminometil-benzóico (2,13 g, 10,6 mmol) numa mistura de diclorometano (200 mL) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL). Adiciona-se di-terc-butil-dicarbonato (2,76 g, 12,7 mmol) e agita-se durante 2 horas. Separa-se a fase orgânica e seca-se sobre sulfato de sódio. Filtra-se e concentra-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia (sílica gel) eluindo com 20-30% acetato de etilo/hexano para resultar no composto do título (2,8 g, 100%).

Preparação 111

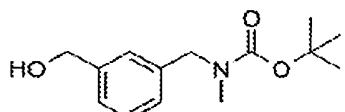
Éster metílico do ácido 3-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-benzóico

Dissolve-se éster metílico do ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzóico (2,80 g, 10,6 mmol) em dimetilformamida (60 mL). Adiciona-se uma dispersão de hidreto de sódio em óleo a 60% (0,52 g, 13 mmol). Agita-se durante 1 hora. Adiciona-se iodeto de metilo (0,81 mL, 13 mmol) e agita-se durante mais 1 hora. Pára-se a reacção com água e concentra-se. Particiona-se o resíduo entre acetato de etilo e água. Separa-se a fase orgânica e seca-se sobre sulfato de sódio. Filtra-se e concentra-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia (sílica gel)

eluindo com 15-25% de acetato de etilo/hexano para resultar no composto do título (1,70 g, 57%).

Preparação 112

Éster terc-butílico de (3-hidroximetil-benzil)-metil-carbâmico



Dissolve-se éster metílico do ácido 3-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-benzóico (1,70 g, 6,1 mmol) em tetra-hidrofurano (60 mL) a 0°C. Adiciona-se uma solução de hidreto de lítio alumínio a 1 M em tetra-hidrofurano (8 mL, 8 mmol) gota a gota e agita-se durante 2 horas. Pára-se a reacção com água (3 mL), de solução de hidróxido de sódio a 5N (3 mL) e mais água (9 mL), filtra-se e concentra-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia (sílica gel) eluindo com 40-60% de acetato de etilo/hexanos para resultar no composto do título (1,42 g, 93%).

Preparação 113

Éster metílico do ácido 6-hidroximetil-nicotínico

Adiciona-se éster dimetílico do ácido 2,5-piridinadicarboxílico (15 g, 76,8 mmol), cloreto de cálcio (34,12 g, 307,4 mmol), etanol (100 mL) e tetra-hidrofurano (100 mL) num balão de reacção. Arrefece-se a mistura a 0°C. Adiciona-se boro-hidreto de sódio (3,49 g, 92,3 mmol)

lentamente à mistura reaccional. Mantém-se a temperatura da mistura reaccional a 0°C e agita-se a mistura durante 7 horas. Remove-se o sólido por filtração. Verte-se a mistura em gelo. Extrai-se com diclorometano (100 mL x 4). Combinam-se as fases orgânicas e seca-se com sulfato de sódio. Remove-se o solvente sob pressão reduzida para resultar em 9,6 g (rendimento de 75%) do produto em bruto de éster metílico do ácido 6-hidroximetil-nicotínico. MS (m/z): 168,3 (M+1).

Preparação 114**Éster metil 6-clorometil-nicotínico**

Adiciona-se éster metílico do ácido 6-hidroximetil-nicotínico (9,6 g, 57,4 mmol) e diclorometano (200 mL) a um balão e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se cloreto de tionilo (10,25 g, 86,14 mmol). Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Concentra-se a mistura reaccional sob pressão reduzida para originar o éster metílico do ácido crude 6-clorometil-nicotínico em bruto (13 g, rendimento de 102%) na forma de um sólido amarelo. MS (m/z): 223 (M+1).

Preparação 115**Éster metílico do ácido 6-azidometil-nicotínico**

Adiciona-se éster metílico do ácido 6-clorometil-nicotínico (9,1 g, 40,98 mmol) e dimetilsulfóxido (100 mL) num balão e arrefecer até 0°C. Adiciona-se azida de

sódio (4 g, 61,47 mmol) carbonato de sódio (13 g, 122,9 mmol) à mistura reaccional. Deixa-se a mistura aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Agita-se durante 1 hora à temperatura ambiente. Adiciona-se água (100 mL) à mistura. Extrai-se com éter dietílico (100 mL x 3). Lava-se a fase orgânica com água e salmoura. Seca-se com sulfato de sódio. Remove-se o solvente sob pressão reduzida para originar o produto (6,8 g, rendimento de 86%) na forma de um óleo amarelo. MS (m/z): 193.3 (M+1).

Preparação 116

6-Aminometil-piridin-3-il-metanol

Adiciona-se éster metílico do ácido 6-azido-metil-nicotínico (2,3 g, 11,97 mmol) e tetra-hidrofuranô (100 mL) num balão e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se lentamente uma solução de hidreto de lítio alumínio a 1M em tetra-hidrofuranô (17,95 mL, 17,95 mmol). Agita-se a mistura durante 30 min. Pára-se a reacção com gelo. Adiciona-se 10 mL de solução de sal de Rocelle saturada. Agita-se durante 30 min. Filtra-se, remove-se o solvente sob pressão reduzida para originar 6-aminometil-piridin-3-il-metanol (1,6 g, rendimento de 97%) na forma de um óleo amarelo.

Preparação 117

Éster terc-butílico do ácido 5-hidroximetil-piridin-2-ilmetil)-carbâmico

Adiciona-se 6-aminometil-piridin-3-il-metanol (1,6 g, 11,58 mmol) e tetra-hidrofuran (50 mL) num balão. De seguida adiciona-se di-terc-butil-dicarbonato (3,79 g, 17,3 mmol) à mistura reaccional. Agita-se durante 30 min. Concentra-se para resultar num resíduo. Purifica-se o produto por cromatografia (sílica gel) eluindo com metanol em diclorometano (95:5 a 9:1) para resultar em éster terc-butílico de ácido 5-hidroximetil-piridin-2-ilmetil)-carbâmico (2,03 g, 73%). MS (m/z): 239,3 (M+1).

Preparação 118

Éster terc-butílico do ácido (3-cloro-4-metil-benzil)-carbâmico

Adiciona-se di-terc-butil-dicarbonato (15,3 g, 70,0 mmol) a 3-cloro-4-metilbenzilamina (9,9 g, 63,6 mmol) em álcool terc-butílico (250 mL) à temperatura ambiente. Agita-se à temperatura ambiente durante 2 horas e aquece-se a 50°C durante 3 horas. Concentra-se a mistura reaccional e particiona-se entre água e acetato de etilo. Separa-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo (2x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se para resultar no composto do título (16,2 g, 63,3 mmol). MS (m/z): 278 (M+23).

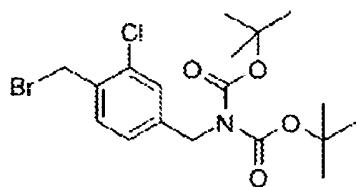
Preparação 119

Éster di-terc-butílico do ácido (3-cloro-4-metil-benzil)-dicarbâmico

Adiciona-se di-terc-butil-dicarbonato (7,51 g, 34,4 mmoles), di-isopropiletilamina (6,0 mL, 34,41 mmol) e dimetilaminopiridina (382 mg, 3,13 mmol) a éster terc-butílico do ácido (3-cloro-4-metil-benzil)-carbâmico (8,0 g, 31,3 mmol) em diclorometano anidro (150 mL) à temperatura ambiente. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Concentra-se a mistura reaccional e particiona-se o resíduo entre acetato de etilo e água. Separa-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo (2x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia (silica gel) eluindo com 15% de acetato de etilo/hexano para resultar no composto do título (3,3 g, 9,27 mmol). MS (m/z): 378 (M+23).

Preparação 120

Éster de-terc-butílico do ácido (4-bromometil-3-cloro-benzil)-dicarbâmico



Adiciona-se peróxido de benzoílo (34 mg, 140 mmol) a uma mistura de éster di-terc-butílico do ácido (3-cloro-4-metil-benzil)-dicarbâmico (1,0 g, 2,8 mmol) e N-bromosuccinimida (550 mg, 3,1 mmol) em tetracloreto de

carbono anidro (22 mL) à temperatura ambiente sob gás Árgon. Refluxa-se a mistura reaccional durante 4 horas e arrefece-se até à temperatura ambiente durante a noite. Filtra-se a mistura reaccional e concentra-se o filtrado. Purifica-se o resíduo por cromatografia (sílica gel) eluindo com 20% de acetato de etilo/hexano para resultar no composto do título (614 mg). MS (m/z): 457 (M+23).

Preparação 121

Éster metílico do ácido 1-tritil-1H-imidazole-4-carboxílico

Adiciona-se trietilamina (1,88 mL, 13,48 mmol) a uma mistura de metil-4-imidazolecarboxilata (1,0 g, 7,93 mmol) e cloreto de trifenilmetilo (2,43 g, 8,72 mmol) em acetonitrilo anidro (25 mL) ao longo de 10 min à temperatura ambiente e agita-se durante a noite. Pára-se a reacção com água e extraí-se com acetato de etilo (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se sequencialmente com uma solução de hidrocloreto a 1N, água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se para resultar no composto do título éster metílico do ácido 1-tritil-1H-imidazole-4-carboxílico (2,8 g, 7,60 mmol).

Preparação 122

Ácido 1-tritil-1H-imidazole-4-carboxílico

Adiciona-se hidróxido de sódio a 1N (22,8 mL,

22,8 mmol) a éster metílico do ácido 1-tritil-1H-imidazole-4-carboxílico (2,8 g, 7,60 mmol) em tetra-hidrofuran (20 mL) e metanol (20 mL) à temperatura ambiente. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 5 horas. Acidifica-se a mistura reaccional com hidrocloreto aquoso a 5N até um pH de cerca de 6. Filtra-se e seca-se o sólido para resultar no composto do título na forma de um sólido branco (2 g, 5,64 mmol).

Preparação 123

Éster metílico do ácido 1-isopropil-1H-imidazole-4-carboxílico

Adiciona-se hidreto de sódio (2,87 g, 71,7 mmol, 60% em óleo mineral) em porções ao longo de 10 minutos a uma solução arrefecida (0°C) de éster metílico de ácido 1H-imidazole-4-carboxílico (6,03 g, 47,8 mmol) em dimetil-formamida (150 mL). Remove-se o banho de arrefecimento e agita-se à temperatura ambiente durante 4,5 horas. Arrefece-se a mistura a 0°C e adiciona-se iodeto de isopropilo (8,94 g, 52,6 mmol)gota a gota ao longo de 10 min. Remove-se o banho de arrefecimento e agita-se à temperatura ambiente for 20 horas. Pára-se a reacção com cloreto de amónio aquoso saturado e extraí-se com acetato de etilo (3x). Lavam-se os extractos combinados com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida para resultar num óleo. Purifica-se o óleo por cromatografia "flash" (sílica gel) eluindo com 25% acetona/hexanos para resultar no produto na forma de

um óleo (1,41 g, 8,4 mmol, rendimento de 17%). M/S (m/z) : 169 (M+H).

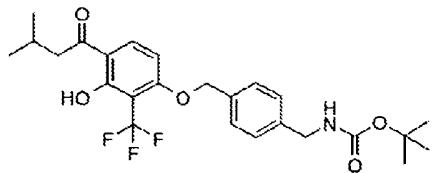
Preparação 124

Ácido 1-isopropil-1H-imidazole-4-carboxílico

Adiciona-se uma solução de hidróxido de lítio mono-hidratado (1,06 g, 25,1 mmol) em água (8 mL) a uma solução de éster metílico do ácido 1-isopropil-1H-imidazole-4-carboxílico (1,41 g, 8,38 mmol) em metanol (10 mL) e tetra-hidrofurano (8 mL). Agita-se à temperatura ambiente durante 20 horas. Concentra-se para resultar num sólido. Dissolve-se o sólido numa pequena quantidade de água e ajusta-se o pH a 4 com ácido clorídrico a 5N. Lava-se a fase aquosa com acetato de etilo, e depois concentra-se a fase aquosa para resultar no produto em bruto na forma de um sólido (2,09 g). MS (m/z) : 155 (M+H).

Preparação 125

Éster terc-butílico do ácido {4-[3-hidroxi-4-(3-metilbutiril)-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzil}-carbâmico



Mistura-se 1-(2,4-di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-butan-1-ona (2 g, 7,63 mmol), éster terc-butílico do ácido (4-hidroximetil-benzil)-carbâmico (1,99

g, 8,39 mmol) e trifenilfosfina (2,20 g, 8,39 mmol) em tolueno anidro (125 mL) à temperatura ambiente sob gás Árgon. Adiciona-se lentamente azodicarboxilato de di-isopropilo (1,70 g, 8,39 mmol, 1,7 mL) ao longo de 30 min. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Concentra-se a mistura sob pressão reduzida e purifica-se o resíduo por cromatografia "flash" (silica gel) eluindo com 25% de acetato de etilo/hexano para resultar no produto na forma de um sólido branco (1,5 g, 3,12 mmol, rendimento de 41%). MS (m/z): 480 (M-1).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelos métodos da Preparação 125.

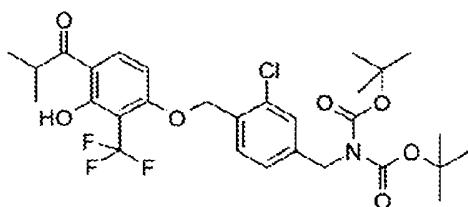
| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|--------------|--|----------------------|
| 126 | Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(2-ciclopentil-acetil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzil}-carbâmico | MS (m/z) : 506 (M-1) |
| 127 | Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzil}-carbâmico | MS (m/z) : 494 (M-1) |
| 128 | Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(2-ciclopropil-acetil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzil}-carbâmico | MS (m/z) : 478 (M-1) |
| 129 | Éster terc-butílico do ácido [4-(4-ciclopropanocarbonil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 464 (M-1) |
| 130 | Éster terc-butílico do ácido {3-cloro-4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzil}-carbâmico | MS (m/z) : 528 (M-1) |
| 131 | Éster terc-butílico do ácido [2,3-difluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 502 (M-1) |
| 132 | Éster terc-butílico do ácido [2-cloro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 500 (M-1) |
| 133 | Éster terc-butílico do ácido [4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-metoxi-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 496 (M-1) |

(continuação)

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|--------------|---|----------------------|
| 134 | Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-3-metoxi-benzil}-carbâmico | MS (m/z) : 524 (M-1) |
| 135 | Éster terc-butílico do ácido [2-fluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 484 (M-1) |
| 136 | Éster terc-butílico do ácido [4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-metil-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 480 (M-1) |
| 137 | Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-2-metil-benzil}-carbâmico | MS (m/z) : 508 (M-1) |
| 138 | Éster terc-butílico do ácido [4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-metil-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 494 (M-1) |
| 139 | Éster terc-butílico do ácido [3-fluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 484 (M-1) |
| 140 | terc-Butil 4-((4-acetil-2-bromo-3-hidroxifenoximetil)metil)benzilcarbamato | MS (m/z) : 449 (M-1) |
| 141 | terc-Butil 4-((2-bromo-3-hidroxi-4-(3-metilbutanoil)fenoximetil)metil) benzilcarbamato | MS (m/z) : 491 (M-1) |
| 142 | Éster terc-butílico do ácido [4-(4-ciclopantanocarbonil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 492 (M-1) |
| 143 | Éster terc-butílico do ácido [4-(4-butiril-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 466 (M-1) |
| 144 | Éster terc-butílico do ácido [4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 398 (M-1) |
| 145 | Éster terc-butílico do ácido [4-(3-hidroxi-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 466 (M-1) |
| 146 | Éster terc-butílico do ácido [4-(4-ciclobutanocarbonil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 502 (M-1) |
| 147 | Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(2-ciclobutil-acetil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzil}-carbâmico | MS (m/z) : 516 (M-1) |
| 148 | terc-Butil-3-((4-acetil-3-hidroxi-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzil (metil) carbamato | MS (m/z) : 452 (M-1) |
| 149 | Éster terc-butílico do ácido 5-(4-acetyl-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-ilmetil]-carbâmico | - |

Preparação 150

Éster di-terc- butílico do ácido [3-cloro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-dicarbâmico



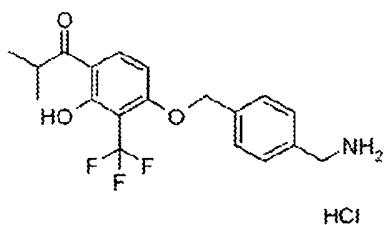
Adiciona-se éster di-terc-butílico do ácido (4-bromometil-3-cloro-benzil)-dicarbâmico em bruto (614 mg) a uma solução de 1-(2,4-di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona (385 mg, 1,55 mmol) em dimetilformamida anidra (25 mL). Adiciona-se carbonato de lítio (219 mg, 2,97 mmol) à mistura reaccional e aquece-se a 60°C durante 20 horas. Arrefece-se até à temperatura ambiente e filtra-se a mistura reaccional. Pára-se a reacção no filtrado com água e extraí-se com acetato de etilo (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia "flash" em coluna (sílica gel) eluindo com 20% de acetato de etilo/hexano para resultar no composto do título (320 mg) que ainda contém uma impureza. MS (m/z): 500 ($M-C_4H_9OCO$) .

O composto seguinte é preparado essencialmente pelo método da Preparação 150.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|---|---------------------------|
| 151 | Éster terc-butílico do ácido [3-(4-acetyl-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-carbâmico | MS (m/z) : 438,0 (M-1) |

Preparação 152

Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-ona

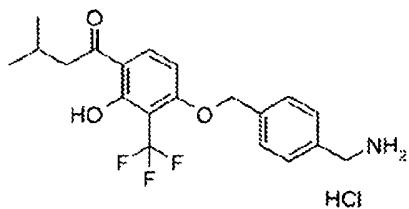


Agitam-se mecanicamente soluções de 1-(2,4-di-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona (211 g, 850,1 mmol), éster terc-butílico do ácido (4-hidroximetil-benzil)-carbâmico (195 g, 821,8 mmol), e trifenilfosfina (212 g; 808,3 mmol) em tolueno (9 L) em dois balões de Morton de 22 L separados. Tratam-se as soluções com azodicarboxilato de di-isopropilo (183 mL, 923 mmol) ao longo de um período de 60 min, depois agita-se durante o fim de semana à temperatura ambiente. Combinam-se as soluções e evapora-se até um óleo castanho. Dissolve o óleo em 1,4-dioxano (8 L), trata-se com solução de cloreto de hidrogénio a 4N em 1,4-dioxano (3 L, 12 mole), e aquece-se a 92°C durante 6 horas (observa-se libertação de gás e precipitação a 52°C durante o período de aquecimento). Arrefece-se até à temperatura ambiente, filtra-se o sólido resultante e lava-se com dioxano, 30%

dioxano em hexanos, e hexanos para resultar no composto do título (510 g, rendimento de 78%) na forma de um sólido castanho claro. HPLC $t_R = 4,71$ min; ^1H RMN (DMSO-d₆) δ 14,00 (s, 1H), 8,4 (bs, 3H), 7,50 (ABq, $J = 12,0, 8,0$ Hz, 4H), 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,73 (hept, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (DMSO-d₆) δ -54,10; MS (m/z): 368,0 (M+1).

Preparação 153

Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3-metil-butan-1-ona



Adiciona-se cloreto de hidrogénio a 4 M em 1,4-dioxano (25 mL) a uma mistura de éster terc-butílico do ácido {4-[3-hidroxi-4-(3-metil-butiril)-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzil}-carbâmico (1,4 g, 2,91 mmol) em 1,4-dioxano anidro (25 mL) e aquece-se a mistura reaccional a 50°C durante 1,5 horas. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, dilui-se com acetato de etilo, e filtra-se para resultar no produto na forma de um sólido branco (934 mg, 2,24 mmol, rendimento de 77%).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelos métodos da Preparação 153.

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|---|-------------------------------------|
| 154 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-ciclopentil-etanona | MS (m/z) : 408 (M+1, base livre) |
| 155 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3,3-dimetil-butan-1-oná | MS (m/z) : 396 (M+1, base livre) |
| 156 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-ciclopropil-etanona | MS (m/z) : 380 (M+1, base livre) |
| 157 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-ciclopropil-metanona | MS (m/z) : 366 (M+1, base livre) |
| 158 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-2-cloro-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3,3-dimetil-butan-1-oná | MS (m/z) : 429 (M+1, base livre) |
| 159 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-2,3-difluoro-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-oná | MS (m/z) : 403 (M+1, base livre) |
| 160 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-3-cloro-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-oná | MS (m/z) : 401 (M+1, base livre) |
| 161 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-3-metoxi-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-oná | MS (m/z) : 398 (M+1, base livre) |
| 162 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-2-metoxi-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3,3-dimetil-butan-1-oná | MS (m/z) : 426 (M+1, base livre) |
| 163 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-3-fluoro-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-oná | MS (m/z) : 385 (M+1, base livre) |
| 164 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-3-metil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-oná | MS (m/z) : 382 (M+1, base livre) |
| 165 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-3-metil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3,3-dimetil-butan-1-oná | MS (m/z) : 410 (M+1, base livre) |
| 166 | Hidrocloreto de 1-[2-hidroxi-4-(3-metil-4-metilaminometil-benziloxi)-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-oná | MS (m/z) : 396 (M+1, base livre) |
| 167 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-2-fluoro-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-oná | MS (m/z) : 386 (M+1, base livre) |
| 168 | Hidrocloreto de 1-(4-(4-(aminometil)benziloxi)-3-bromo-2-hidroxifenil)etanona | MS (m/z) : 387 (M+1, base livre) |
| 169 | Hidrocloreto de 1-(4-(4-(aminometil)benziloxi)-3-bromo-2-hidroxifenil)-3-metilbutan-1-oná | MS (m/z) : 393 (M+1, base livre) |
| 170 | Hidrocloreto de [4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-ciclopentil-metanona | MS (m/z) : 394 (M+1, base livre) |

(continuação)

| Prep. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-----------|--|---|
| 171 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-butan-1-ona | MS (m/z) : 368 (M+1, base livre) |
| 172 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-propan-1-ona | MS (m/z) : 330 (M+1, base livre) |
| 173 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-ona | MS (m/z) : 368 (M+1, base livre) |
| 174 | Hidrocloreto de [4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-ciclobutil-metan-1-ona | MS (m/z) : 380 (M+1, base livre) |
| 175 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-ciclobutil-etanona | MS (m/z) : 394 (M+1, base livre) |
| 176 | Hidrocloreto de 1-[4-(6-aminometil-piridin-3-ilmetoxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-etanona | MS (m/z) : 477,0 (M+1, base livre) |
| 177 | Hidrocloreto de 1-[2-hidroxi-4-(3-metilaminometil-benziloxi)-3-trifluorometil-fenil]-etanona | MS (m/z) : 354,2 (M+1, base livre); 352,2 (M-1, base livre) |
| 178 | Hidrocloreto de 1-[4-(3-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-etanona | MS (m/z) : 340,0 (M+1, base livre); 338,0 (M-1, base livre) |
| 179 | Hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-2-cloro-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-ona | MS (m/z) : 402 (M+1, base livre) |

Preparação 180

4-[4-(3,3-Dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida de ácido 1-tritil-1H-imidazole-4-carboxílico

Adiciona-se hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (63,8 mg; 417 µmol), ácido 1-tritil-1H-imidazole-4-carboxílico (148 mg, 417 µmol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetil-

aminopropil)-3-etilcarbodi-imida (79,9 mg, 417 µmol) a acetonitrilo anidro (7 mL). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1 hora. Depois, adiciona-se hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3,3-dimetil-butan-1-oná (150 mg, 347 µmol) e trietilamina (97 µL, 695 µmol). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Pára-se a reacção com água e o sólido, filtra-se o sólido e seca-se para resultar no composto do título (220 mg, 301 µmol). MS (m/z) : 730 (M-1).

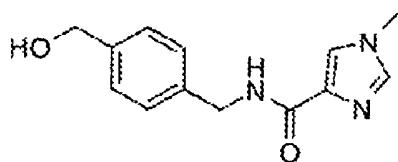
Preparação 181

Hidrocloreto de 4-(aminometil)fenilmethanol

Adiciona-se cloreto de hidrogénio a 4N em 1,4-dioxano (25 mL) a uma solução de éster de terc-butilo de ácido (4-hidroximetil-benzil)-carbâmico (3,0 g, 12,6 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL). Aquece-se a mistura reaccional a 50°C durante 1 hora. Filtra-se o sólido e lava-se com acetato de etilo para resultar no composto do título (2,1 g, 12,1 mmol).

Preparação 182

N-(4-(Hidroximetil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida



Agita-se uma mistura de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico (4,0 g, 31,67 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (6,6 g, 34,5 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (5,29 g, 34,5 mmoles) em acetonitrilo anidro (150 mL) à temperatura ambiente durante 1 hora. Adiciona-se a uma mistura reaccional hidrocloreto de (4-aminometil-fenil)-metanol (5,0 g, 28,8 mmol) e trietilamina (8,4 mL, 60,5 mmol). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. A reacção é parada com água e extrai-se com acetato de etilo (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se para resultar no composto do título (4,6 g, 18,8 mmol). MS (m/z): 246 (M+1).

Preparação 183

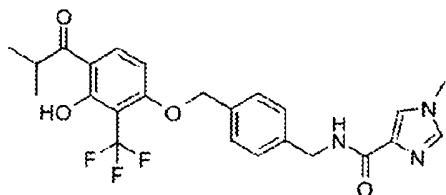
N-(4-(Iodometil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida

Agita-se suavemente durante for 30 min uma mistura de trifenilfosfina suportada em polímero (1,0 g, 3 mmol/g, 3,0 mmol), 1H-imidazole (208 mg, 3,06 mmol), e iodo (776 mg; 3,06 mmol) em diclorometano anidro (12 mL). À mistura reaccional, adiciona-se uma mistura de N-(4-(hidroximetil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida (500 mg, 2,04 mmol) em diclorometano anidro (5,0 mL). Agita-se suavemente a mistura reaccional durante 5 horas à temperatura ambiente. Filtra-se a mistura reaccional e lava-se o filtrado com uma solução aquosa de tiossulfato

de sódio a 10%. Separa-se a fase aquosa. Lava-se a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de magnésio, e concentra-se no composto do título (532 mg, 1,50 mmol). MS (m/z): 356 (M+1).

Exemplo 1

4-(3-Hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico

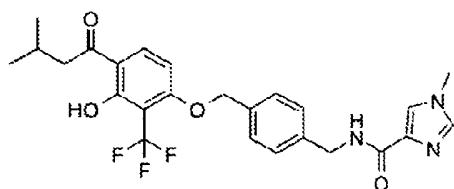


Agitam-se mecanicamente suspensões de hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-ona (244 g, 604 mmol), ácido 1-metil-imidazole-4-carboxílico (95 g, 753 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (118 g, 770 mmol) em tetra-hidrofuran (8 L) em dois balões de Morton de 22 L distintos. Trata-se cada solução com di-isopropiletilamina (269 mL, 1,54 mol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodi-imida (145 g, 756 mmol) em porções únicas e agita-se durante a noite à temperatura ambiente. Dilui-se cada uma com 4 L de água e extrai-se duas vezes com 4 L de acetato de etilo. Lavam-se as fases orgânicas com solução saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se o filtrados para formar espumas castanho claras. Combinam-se as

espumas e recristaliza-se a partir de isopropanol (6 L) para resultar no composto do título (426 g, rendimento de 74%). p.f. 164,7°C; HPLC t_R = 4,86 min; ^1H RMN (DMSO-d₆) δ 13,95 (s, 1H), 8,45 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 12,0 Hz, 2H), 7,33 (ABq, J= 12,0, 8,0 Hz, 4H), 6,89 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,39 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 3,71 (hept, J= 8,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,12 (d, J= 8,0 Hz, 6H); ^{19}F RMN (DMSO-d₆) δ -54,10; MS (m/z): 476,0 (M+1).

Exemplo 2

4-[3-Hidroxi-4-(3-metil-butiril)-2-trifluorometil-fenoxy-metil]-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico



Mistura-se hidrocloreto de 1-[4-(4-aminometil-benziloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3-metil-butan-1-ona (120 mg, 287,2 μmol), ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico (43,5 mg, 344,6 μmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (52,8 mg, 344,6 μmol) em tetra-hidrofurano anidro (4,5 mL). Adiciona trietilamina (72,7 mg, 718 μmol, 100 μL) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilammonio-propil)-3-etilcarbodi-imida (66,1 mg, 344,6 μmol) à mistura. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Dilui-se a mistura reaccional com água.

Extrai-se a mistura com acetato de etilo (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo em bruto por cromatografia "flash" (silica gel) eluindo com 5% metanol/acetato de etilo seguindo-se cromatografia de fase reversa usando 90/10 a 20/80 (água/ácido 0,1% trifluoroacético)/acetonitrilo para resultar no produto na forma de um sólido branco (75 mg, 153 µmol, rendimento de 53,4%). MS (m/z) : 490 (M+1).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelo método do Exemplo 2.

| Exp. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-------------|--|---------------------------|
| 3 | 4-[4-(2-Ciclopentil-acetil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 516 (M+1) |
| 4 | 4-[4-(3,3-Dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 504 (M+1) |
| 5 | 4-[3-Hidroxi-4-(3-metil-butiril)-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida de ácido 1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 476 (M+1) |
| 6 | 4-[4-(3,3-Dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-2-carboxílico | MS (m/z) : 504 (M+1) |
| 7 | 4-[4-(2-Ciclopropil-acetil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 488 (M+1) |
| 8 | 4-(3-Hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 476,0 (M+1) |
| 9 | 4-(3-Hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida de ácido 3-etil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 490,0 (M+1) |
| 10 | 4-(4-Ciclopropanocarbonil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 474 (M+1) |
| 11 | 3-Cloro-4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 538 (M+1) |

(continuação)

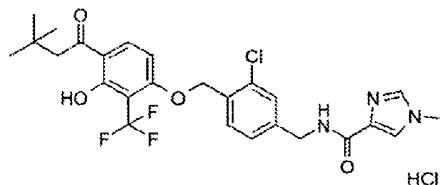
| Exp. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-------------|---|-------------------------|
| 12 | 2,3-Difluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoxy-metil)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 512 (M+1) |
| 13 | 2-Cloro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoxyimetyl)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 510 (M+1) |
| 14 | 4-(3-Hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoxyimetyl)-metoxi-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 506 (M+1) |
| 15 | 4-[4-(3,3-Dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoxyimetyl]-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 534 (M+1) |
| 16 | 2-Fluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoxyimetyl)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 494 (M+1) |
| 17 | 4-(3-Hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoxyimetyl)-2-metil-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 490 (M+1) |
| 18 | 4-[4-(3,3-Dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoxyimetyl]-2-metil-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 518 (M+1) |
| 19 | [4-(3-Hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoxyimetyl)-2-metil-benzil]-metil-amida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 504 (M+1) |
| 20 | 3-Fluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoxyimetyl)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 494 (M+1) |
| 21 | 3-cloro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoxyimetyl)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 510 (M+1) |
| 22 | N-(4-((4-acetil-2-bromo-3-hidroxifenoxi)metil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida | MS (m/z) : 459 (M+1) |
| 23 | N-(4-((2-bromo-3-hidroxi-4-(3-metilbutanoil)fenoxi)metil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida | MS (m/z) : 501 (M+1) |
| 24 | 4-(4-Butiril-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoxyimetyl)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 476 (M+1) |
| 25 | 4-(3-Hidroxi-4-propionil-2-trifluorometil-fenoxyimetyl)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 462 (M+1) |
| 26 | 4-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoxyimetyl)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 408 (M+1) |
| 27 | 4-(4-Acetyl-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoxyimetyl)-benzilamida de ácido 1-metil-3H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 448 (M+1) |

(continuação)

| Exp. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-------------|---|---------------------------------|
| 28 | 4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida de ácido 1-isopropil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 502 (M+1) |
| 29 | 4-(4-acetyl-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 448 (M+1) |
| 30 | N-(4-((4-(ciclobutanocarbonil)-3-hidroxi-2-(trifluorometil)fenoxy)metil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida | MS (m/z) : 488 (M+1) |
| 31 | N-(4-((4-(2-ciclobutilacetil)-3-hidroxi-2-(trifluorometil)fenoxy)metil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida | MS (m/z) : 502 (M+1) |
| 32 | [5-(4-Acetyl-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 449,3 (M+1) |
| 33 | 3-(4-Acetyl-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida de ácido 1-metil-3H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 448 (M+1); 446 (M-1) |
| 34 | N-(4-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-hidroxi-2-(trifluorometil)fenoxy)metil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida | MS (m/z) : 502 (M+1) |

Exemplo 35

Hidrocloreto de 3-cloro-4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico



Adiciona-se acetona (2 mL) a 3-cloro-4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico (140 mg, 260,24 µmol) em acetato de etilo (5 mL) para preparar uma solução. Adiciona-se cloreto de hidrogénio a 4 N em dioxano (2 mL, 8,00 mmol) à solução. Forma-se um precipitado aquando da adição. Concentra-se a mistura e

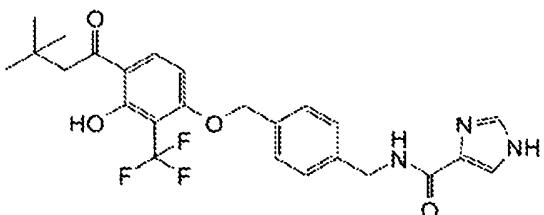
tritura-se o sólido resultante com acetato de etilo. Filtra-se o sólido para resultar no composto do título (115 mg). MS (m/z) : 538 (M+1, base livre).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelo método do Exemplo 35.

| Exp. No. | Nome químico | Dados físicos |
|-------------|--|---------------------------------------|
| 36 | Hidrocloreto de 2-cloro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida do ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 510 (M+1, base livre) |
| 37 | Hidrocloreto de 2-fluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida do ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 494 (M+1, base livre) |
| 38 | Hidrocloreto de [4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-metil-benzil]-metil-amida do ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 504 (M+1, base livre) |
| 39 | Hidrocloreto de 4-[4-(2-ciclopentil-acetil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida do ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 516 (M+1, base livre) |
| 40 | Hidrocloreto de [5-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-ilmetil]-amida do ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 449,0 (M+1, base livre) |
| 41 | Hidrocloreto de [3-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-metil-amida do ácido 3-metil-3H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 462,2 (M+1, base livre) |
| 42 | Hidrocloreto de 4-(4-ciclopantanocarbonilo-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida do ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 502 (M+1, base livre) |
| 43 | Hidrocloreto de 4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida do ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 448 (M+1, base livre) |
| 44 | Hidrocloreto de 4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida do ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico | MS (m/z) : 476 (M+1, base livre) |

Exemplo 45

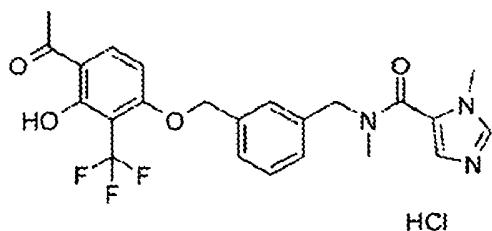
4-[4-(3,3-Dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida de ácido 1H-imidazole-4-carboxílico



Adiciona-se uma solução de cloreto de hidrogénio a 2,5 N (10 mL, 25,00 mmol) a ácido 1-tritil-1H-imidazole-4-carboxílico de 4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-benzilamida (217 mg, 296 µmol) em etanol (10 mL). Agita-se a mistura reaccional durante 1,5 hora a 60°C. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e filtra-se o precipitado. Ao filtrado adiciona-se água para precipitar o produto. Filtra-se o precipitado e tritura-se com éter para remover a impureza tritilo remanescente. Filtra-se o sólido para resultar no composto do título na forma de um sólido branco (121 mg, rendimento de 83%). MS (m/z) : 490 (M+1).

Exemplo 46

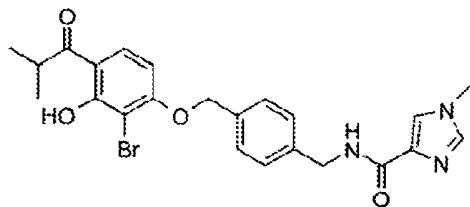
Hidrocloreto de [3-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-metil-amida de ácido 3-metil-3H-imidazole-4-carboxílico



Agita-se hidrocloreto de 1-[2-hidroxi-4-(3-metilaminometil-benziloxi)-3-trifluorometil-fenil]-etanona (200 mg, 0,51 mmol), ácido 3-metil-3H-imidazole-4-carboxílico (96 mg, 0,76 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (173 mg, 0,9 mmol), 1-hidroxibenzotriazole mono-hidratado (123 mg, 0,9 mmol) e trietilamina (350 uL, 2,5 mmol) em tetra-hidrofurano (15 mL). Após 16 horas, dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e lava-se com solução aquosa de carbonato de sódio. Seca-se a porção orgânica sobre sulfato de sódio. Filtra-se e concentra-se. Submete-se o material em bruto a cromatografia em sílica gel eluindo com 4% de metanol/diclorometano para resultar no produto de ligação: o ácido 3-metil-3H-imidazole-4-carboxílico de [3-(4-acetyl-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoxyimeto)-benzil]-metil-amida. É dissolvido em metanol, adiciona-se cloreto de hidrogénio a 5 N. Concentra-se a um volume mínimo. Adiciona-se acetato de etilo para precipitar um sólido branco. Recolhe-se o sólido, lava-se com acetato de etilo e seca-se sob vácuo para resultar no composto do título (186 mg). MS (m/z): 462,2 (M+1, base livre).

Exemplo 47

N-(4-((2-bromo-3-hidroxi-4-isobutirilfenoxy)metil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida



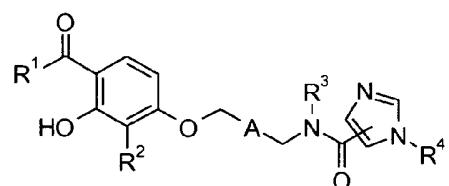
Adiciona-se carbonato de lítio (24 mg, 324 µmol) a 1-(3-bromo-2,4-di-hidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona (70 mg, 270 µmol) e N-(4-(iodometil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida (106 mg, 297 µmol) em dimetilformamida anidra (4 mL). Aquece-se a mistura reaccional a 50°C e agita-se durante 1,5 horas. Adiciona-se mais N-(4-(iodometil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida (20 mg, 56 µmol) e agita-se durante 1 hora a 50°C. Adiciona-se mais carbonato de lítio (24 mg, 324 µmol) e N-(4-(iodometil)benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida (20 mg, 56 µmol) e agita-se durante a noite a 50°C. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e pára-se a reacção com água. Extrai-se a fase mistura aquosa com acetato de etilo (3x). Combinam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se. Purifica-se o resíduo por HPLC de fase reversa usando um gradiente 90/10 a 20/80 (água/0,1% ácido trifluoroacético)/acetonitrilo como eluente para resultar no composto do título (22 mg, 45 µmol). MS (m/z): 487 (M+1).

O composto seguinte é preparado essencialmente pelo método da Exemplo 47.

| Exp. No. | Nome químico | Dados físicos |
|----------|--|---------------------------------|
| 48 | N-(4-((2-bromo-4-butiril-3-hidroxifenoxi)metil)-benzil)-1-metil-1H-imidazole-4-carboxamida | MS (m/z): 485 (M-1, base livre) |

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável

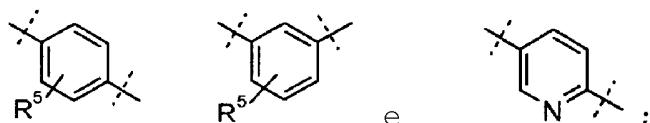


I

em que

R¹ é alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, ou cicloalquilmetilo C₃-C₅;

R² é alquilo C₁-C₃, cloro, bromo, fluoro ou trifluorometilo;
A é seleccionado do grupo que consiste em

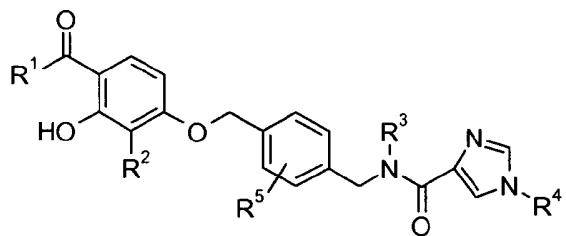


R³ é hidrogénio ou metilo;

R⁴ é hidrogénio ou alquilo C₁-C₃; e

R⁵ é um substituinte seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, metoxi, cloro e fluoro; ou dois substituintes que são fluoro.

2. O composto da reivindicação 1 que é um composto de fórmula Ia, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,



em que

R^1 é alquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_5 , ou cicloalquilmetilo C_3-C_5 ;

R^2 é alquilo C_1-C_3 , bromo ou trifluorometilo;

R^3 é hidrogénio ou metilo;

R^4 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_3 ; e

R^5 é um substituinte seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, metoxi, cloro e fluoro; ou dois substituintes que são fluoro.

3. O composto de qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R^1 é alquilo C_1-C_5 .

4. O composto de qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R^2 é trifluorometilo.

5. O composto de qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R^3 é hidrogénio.

6. O composto de qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R^4 é alquilo C_1-C_3 .

7. O composto de qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R⁵ é hidrogénio.

8. O composto de qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R⁴ é metilo.

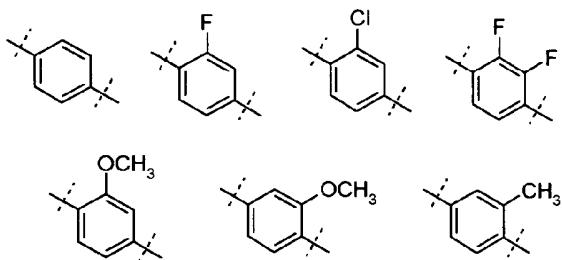
9. O composto de qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R¹ é isopropilo.

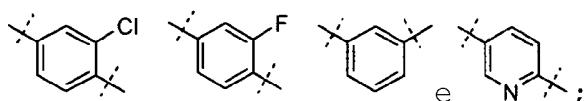
10. O composto tal como reivindicado na reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que

R¹ é metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmelilo ou ciclopentilmelilo;

R² é metilo, trifluorometilo ou bromo;

A é seleccionado do grupo que consiste em





R^3 é hidrogénio ou metilo; e

R^4 é hidrogénio, metilo, etilo ou isopropilo.

11. Um composto tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores que é 4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

12. Um composto tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores que é 4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico.

13. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

14. Um composto tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização em terapia.

15. Um composto tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de depressão.

Lisboa, 11 de outubro de 2012

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 2004057889 A1
- EP 0516069 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE. Wiley-VCH, 2002
- REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY. Mack Publishing Co, 1995
- DESAI; BURNETT; MAYNE; SCHOEPP. Mol Pharmacol, 1985, vol. 48, 648-657
- SOKOLOWSKI JD; SEIDEN LS. The behavioral effects of sertraline, fluoxetine, and paroxetine differ on the differential-reinforcement-of-low-rate 72-second operant schedule in the rat. Psychopharmacol (Ber), 1998, vol. 147 (2), 153-61