

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

(21) **PI0608400-1 A2**

(22) Data de Depósito: 17/04/2006
(43) Data da Publicação: 16/11/2010
(RPI 2080)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 405/14
A61K 31/4439
A61P 1/02
A61P 1/04
A61P 1/14
A61P 19/02
A61P 27/16
A61P 31/04
C07D 493/10

(54) Título: **COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO, OU UM SOLVATO DOS MESMOS, MEDICAMENTO, INIBIDOR DE SECREÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO, AGENTE TERAPÊUTICO OU AGENTE PROFILÁTICO PARA SINTOMAS OU DOENÇAS RELACIONADAS COM ÁCIDO, E, AGENTE BACTERICIDA OU UM AGENTE BACTERICIDA AUXILIAR CONTRA HELICOBACTER PYLORI NO ESTÔMAGO**

(30) Prioridade Unionista: 15/04/2005 JP 2005-117643,
29/04/2005 US 60/675848

(73) Titular(es): EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

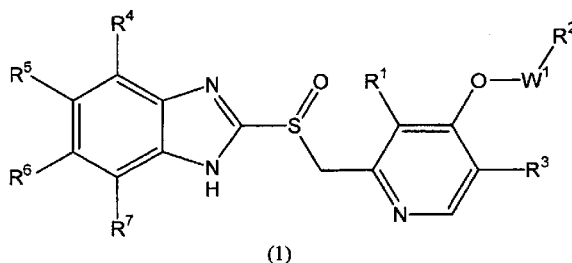
(72) Inventor(es): Atsuhiko Kubota, Daisuke Iida, Hideaki Fujisaki, Hiroki Terauchi, Hitoshi Harada, Junichi Nagakawa, Masanobu Shinoda, Masato Ueda, Nobuhisa Watanabe, Shuhei Miyazawa, Tetsuya Kawahara

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006308069 de 17/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/112442 de 26/10/2006

(57) Resumo: COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO, OU UM SOLVATO DOS MESMOS, MEDICAMENTO, INIBIDOR DE SECREÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO, AGENTE TERAPÊUTICO OU AGENTE PROFILÁTICO PARA SINTOMAS OU DOENÇAS RELACIONADAS COM ÁCIDO, E, AGENTE BACTERICIDA OU UM AGENTE BACTERICIDA AUXILIAR CONTRA HELICOBACTER PYLORI NO ESTÔMAGO. Um composto inédito químico útil como um agente terapêutico ou preventivo para doenças atribuíveis a ácido clorídrico gástrico. Ele apresenta excelente atividade inibidora de secreção de ácido clorídrico gástrico e é mais rico na retenção de atividade inibidora de secreção de ácido clorídrico gástrico. Ele pode manter o pH gástrico durante período prolongado. Ele é mais seguro e apresenta estabilidade físico-química moderada. Ele é um composto representado pela fórmula geral (1) (em que R^1 e R^3 são iguais ou diferentes e cada um representa hidrogênio ou C1-6 alquila; R^2 representa (5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi, 5,7-dioxaspiro [2,5] oct-6-ilmetóxi, 1,5,9-trioxaspiro [5,5] undec-3-ilmetóxi, ou (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi, etc; R^4 , R^5 , R^6 e R^7 representam, cada um, hidrogênio, halogênio, C1-C6 alquila, C1-C6 haloalquila, C1-C6 alcóxi ou C1-C6 haloalcóxi, etc; e W^1 representa uma ligação simples, metileno ou etileno), um sal do mesmo ou um solvato dos mesmos.



“COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO, OU UM SOLVATO DOS MESMOS, MEDICAMENTO, INIBIDOR DE SECREÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO, AGENTE TERAPÊUTICO OU AGENTE PROFILÁTICO PARA SINTOMAS OU DOENÇAS RELACIONADAS COM ÁCIDO, E, AGENTE BACTERICIDA OU UM AGENTE BACTERICIDA AUXILIAR CONTRA *HELICOBACTER PYLORI* NO ESTÔMAGO”

Campo técnico

A presente invenção refere-se a um composto de benzimidazol ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos, útil como um inibidor de secreção de ácido gástrico.

A presente invenção refere-se também a um composto de benzimidazol ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos, útil como um agente terapêutico ou agente profilático para sintomas ou doenças relacionadas com ácido (particularmente doenças de refluxo gastroesofagal, doenças sintomáticas de refluxo gastroesofagal, úlceras gástricas e úlceras duodenais).

Fundamentos da arte

Úlceras pépticas, como úlcera gástrica e úlcera duodenal são causadas concebivelmente pela disrupção do balanço entre fatores agressivos, como ácido e pepsina, e fatores defensivos, como o fluxo de sangue e muco, levando à autodigestão.

A úlcera péptica é tratada principalmente por meio de cuidados médicos, de forma que várias terapias com drogas foram experimentadas como o tratamento médico. Particularmente, há poucos anos, desenvolveu-se e empregou-se no uso clínico, um medicamento capaz de inibir especificamente H^+/K^+ -ATPase, que é uma enzima presente nas células parietais e responsável pelo estágio final da secreção de ácido gástrico, suprimindo com isso a secreção de ácido gástrico e inibindo a autodigestão. Exemplos de um medicamento do tipo referido incluem omeprazol,

esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, e rabeprazol.

Estes medicamentos apresentam excelentes efeitos terapêuticos; no entanto, ainda se deseja o desenvolvimento de um medicamento que iniba mais persistentemente a secreção de ácido gástrico, que seja mais seguro, e que seja mais estável do ponto de vista físico-químico. Em particular, sugere-se também que a taxa de cura da doença de doença de refluxo gastroesofagal pode ser aperfeiçoada mantendo-se o pH intragástrico a um valor elevado durante um período prolongado (Documento não-Patente 1).

Compostos particularmente relevantes para a presente invenção encontram-se descritos nos Documentos de Patente 1 e 2. No entanto, os compostos divulgados nestes documentos de patentes diferem dos compostos particularmente descritos na presente invenção quanto à estrutura química.

Documento de Patente 1: WO 91/19712

Documento de Patente 2: JP-A-59-181277

Documento não-Patente 1: Digestion 1992; 51 (supl. 1): 59-67

Revelação da invenção

Problema a ser resolvido pela invenção

Um objeto da presente invenção consiste em proporcionar um composto inédito apresentando um excelente efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico, útil como um agente profilático ou terapêutico para sintomas ou doenças relacionadas com ácido e que é excelente na manutenção do efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico, mantendo com isso elevado o pH intragástrico durante um período prolongado.

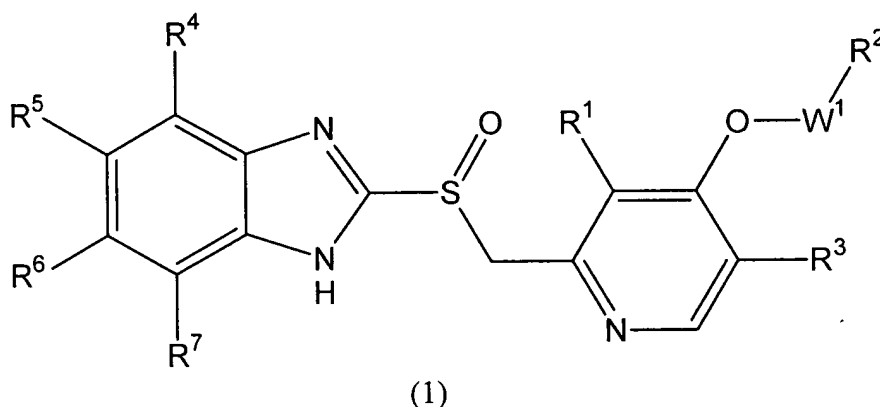
Meios para resolver o problema

Os presentes inventores empreenderam estudos intensivos considerando obter os objetos previamente indicados. Como um resultado, eles verificaram que um composto de benzimidazol apresentando uma

estrutura química inédita apresentando um excelente efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico, é excelente na manutenção do efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico, mantendo com isso o pH intragástrico em um valor elevado durante um período prolongado, e particularmente útil como um agente profilático ou terapêutico para doença de refluxo gastroesofagal, doença sintomática de refluxo gastroesofagal, úlcera gástrica e úlcera duodenal. Com base nestas verificações realizou-se a presente invenção.

Mais particularmente, a presente invenção proporciona um composto apresentando a seguinte fórmula (1) ou um sal do mesmo, ou um solvato destes.

Fórmula 1



Adicionalmente, a presente invenção proporciona um medicamento contendo um composto apresentando a fórmula (1) acima ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos.

A presente invenção também proporciona um inibidor de secreção de ácido gástrico contendo um composto apresentando a fórmula (1) acima ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos.

A presente invenção proporciona adicionalmente uma composição farmacêutica contendo um composto apresentando a fórmula (1) acima ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos ou o uso de um composto apresentando a fórmula (1) acima ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos para produção de uma composição farmacêutica.

Adicionalmente também, a presente invenção refere-se a um

agente terapêutico ou agente profilático para sintomas ou doenças relacionadas com ácido, como úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, doença de refluxo gastroesofagal (incluindo doença de refluxo gastroesofagal com recorrências e recidivas repetidas), síndrome de Zollinger-Ellison, doença sintomática de refluxo gastroesofagal, doença de refluxo gastroesofagal endoscopicamente negativa, doença de refluxo gastroesofagal não erosiva, regurgitação gastroesofagal, dispepsia não-ulcerativa NUD (*non-ulcer dyspepsy*), sensação anormal na garganta, esôfago de Barrett, úlcera induzida com NSAIDS, gastrite, sangramento gástrico, gastrite hemorrágica, sangramento gastrointestinal, úlcera péptica, úlcera com sangramento, úlcera por estresse, hiperacidez gástrica, dispepsia, gastroparese, úlcera da pessoa idosa, úlcera intratável, lesão aguda da mucosa gástrica, azia, pirose da síndrome da apnéia do sono, bruxismo, gastralgia, sensação de estômago pesado, engasgamento, náusea, artrose da junta temporomandibular, ou gastrite erosiva, e contendo um composto apresentando a fórmula geral (1) acima ou um sal da mesma ou um solvato dos mesmos.

Exemplos preferíveis de sintomas ou doenças relacionadas com ácido podem incluir úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, doença de refluxo gastroesofagal, síndrome de Zollinger-Ellison, doença sintomática de refluxo gastroesofagal, doença de refluxo gastroesofagal endoscopicamente negativa, doença de refluxo gastroesofagal não erosiva, e lesão aguda da mucosa gástrica. Exemplos mais preferíveis podem incluir doença de refluxo gastroesofagal, doença sintomática de refluxo gastroesofagal, úlcera gástrica, e úlcera duodenal. Exemplos adicionais mais preferíveis podem incluir (1) doença de refluxo gastroesofagal ou doença sintomática de refluxo gastroesofagal e (2) úlcera gástrica, ou úlcera duodenal.

Por outro lado, a presente invenção refere-se a um agente bactericida ou a um agente bactericida auxiliar contra *Helicobacter pylori*,

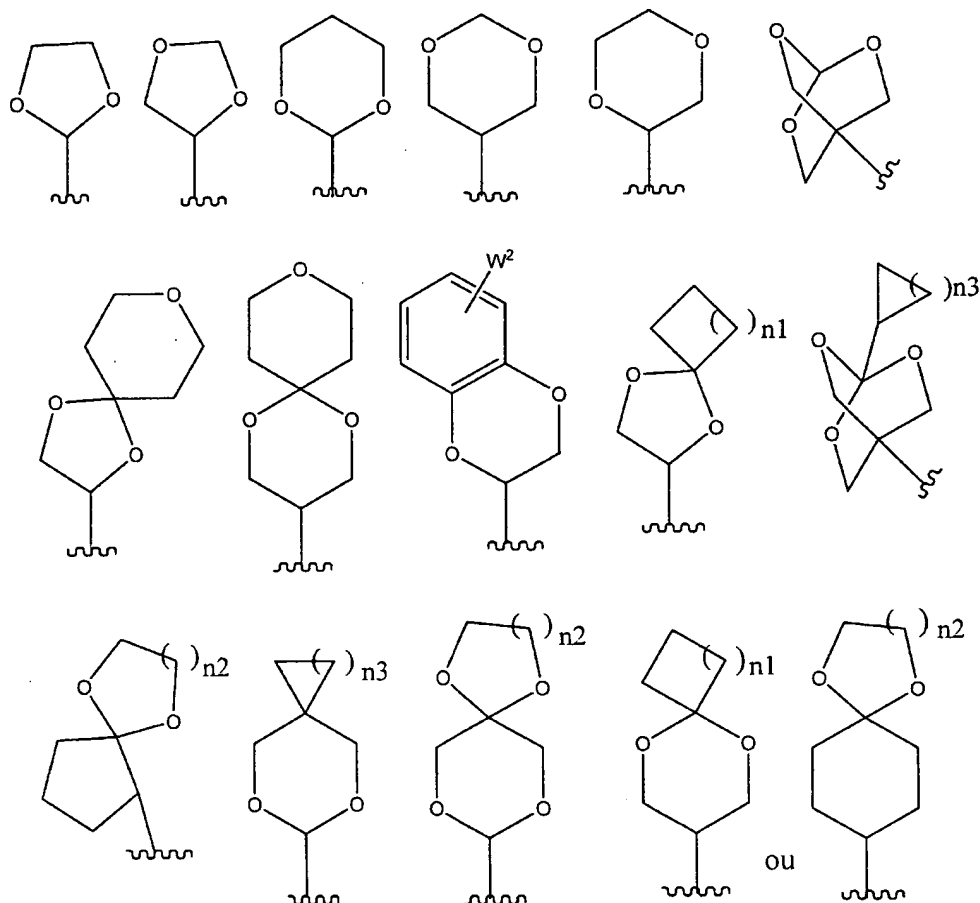
contendo um composto apresentando a fórmula (1) acima ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos.

Observe-se que o "agente profilático" mencionado aqui inclui, diferentemente da administração de um agente profilático antes do início de uma doença ou sintoma, um agente terapêutico manutenção e um agente preventivo de recorrência após a cura.

Adicionalmente, o "agente bactericida auxiliar" mencionado acima refere-se a um agente que controla o ambiente de atuação de um agente bactericida difícil de processar em condições ácidas para produzir o efeito.

Na fórmula (1), R^1 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila com de C1 a C6; e R^2 é representado pela fórmula 2, que pode apresentar de 1 a 4 grupos selecionados do Grupo A1 abaixo.

Fórmula 2



Grupo A1 é o grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo C1-C6 alquila, grupo C1-C6 alcóxi, grupo C1-C6 haloalquila, grupo C1-C6 alcóxi-C1-C6 alquila, e grupo hidroxila.

R₄, R₅, R₆ e R₇ podem ser iguais ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxila, átomo de halogênio, grupo C1-C6 alquila, grupo C1-C6 haloalquila, grupo C1-C6 alcóxi ou grupo C1-C6 haloalcóxi, ou uma combinação de R₅ e R₆ representa grupo metilenodióxi ou grupo etilenodióxi, e W¹ representa uma ligação simples, ou um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada com de C1 a C8.

W² representa um átomo de hidrogênio, grupo C1-C6 alquila ou átomo de halogênio (com a condição de que a ocorrência de W² em um anel de benzeno possa ser de 1 a 3, e podem ser iguais ou diferentes);

n1 representa de 1 a 5, n2 representa de 1 a 4, e n3 representa de 1 a 6.

O "grupo C1-C6 alquila" usado aqui refere-se a um grupo alquila linear ou ramificado apresentando de 1 a 6 átomos de carbono, como um grupo metila, grupo etila, grupo n-propila, grupo isopropila, grupo n-butila, grupo isobutila, grupo s-butila, grupo t-butila, grupo n-pentila, grupo isopentila, grupo 2-metilbutila, grupo neopentila, grupo 1-etilpropila, grupo n-hexila, grupo iso-hexila, grupo 3-metilpentila, grupo 2-metilpentila, grupo 1-metilpentila, grupo 3,3-dimetilbutila, grupo 2,2-dimetilbutila, grupo 1,1-dimetilbutila, grupo 1,2-dimetilbutila, grupo 1,3-dimetilbutila, grupo 2,3-dimetilbutila, grupo 1-etilbutila ou grupo 2-etilbutila.

O "átomo de halogênio" usado aqui refere-se a um átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo ou átomo de iodo.

O "grupo C1-C6 alcóxi" usado aqui refere-se a um grupo alcóxi linear ou ramificado apresentando de 1 a 6 átomos de carbono, como um grupo metóxi, grupo etóxi, grupo propóxi, grupo isopropóxi, grupo butóxi, grupo isobutóxi, grupo s-butóxi, grupo t-butóxi, grupo pentóxi, grupo

isopentóxi, grupo 2-metilbutóxi, grupo neopentóxi, grupo hexilóxi, grupo 4-metilpentóxi, grupo 3-metilpentóxi, grupo 2-metilpentóxi, grupo 3,3-dimetilbutóxi, grupo 2,2-dimetilbutóxi, grupo 1,1-dimetilbutóxi, grupo 1,2-dimetilbutóxi, grupo 1,3-dimetilbutóxi ou grupo 2,3-dimetilbutóxi.

5 O "grupo C1-C6 haloalquila" usado aqui refere-se a um grupo C1-C6 alquila apresentando de 1 a 5 substituintes de átomos de halogênio como indicado acima, por exemplo, incluindo um grupo monofluorometila, grupo monoclorometila, grupo monobromometila, grupo monoiodometila, grupo difluorometila, grupo diclorometila, grupo dibromometila, grupo
10 diiodometila, grupo trifluorometila, grupo triclorometila, grupo tribromometila, grupo triiodometila, grupo 1-fluoroetila, grupo 2-fluoroetila, grupo 2,2,2-trifluoroetila, grupo 1-cloroetila, grupo 2-cloroetila, grupo 2,2,2-tricloroetila, grupo 1-fluoropropila, grupo 2-bromopropila, grupo 1-bromobutila, grupo 1-cloropentila, grupo e grupo 1-fluoroexila.

15 O "grupo C1-C6 haloalcóxi" usado aqui refere-se a um grupo C1-C6 alcóxi apresentando de 1 a 5 substituintes de átomos de halogênio mencionado acima, incluindo, por exemplo, um grupo monofluorometilóxi, grupo monoclorometilóxi, grupo monobromometilóxi, grupo monoiodometilóxi, grupo difluorometilóxi, grupo diclorometilóxi, grupo
20 dibromometilóxi, grupo diiodometilóxi, grupo trifluorometilóxi, grupo triclorometilóxi, grupo tribromometilóxi, grupo triiodometilóxi, grupo 1-fluoroetilóxi, grupo 2-fluoroetilóxi, grupo 2,2,2-trifluoroetilóxi, grupo 1-cloroetilóxi, grupo 2-cloroetilóxi, grupo 2,2,2-tricloroetilóxi, grupo 1-fluoropropilóxi, grupo 2-bromopropilóxi, grupo 1-bromobutilóxi, grupo 1-cloropentilóxi, grupo e grupo 1-fluoroexilóxi.
25

O "grupo C1-C6 alcóxi-C1-C6 alquila" usado aqui refere-se a um grupo C1-C6 alquila apresentando um único substituinte de um grupo C1-C6 alcóxi indicado acima, por exemplo, incluindo um grupo metoximetila, grupo etoximetila, grupo propoximetila, grupo 2-metoxietila, grupo 2-

etoxietila, grupo 1-metoxietila, grupo 3-metoxipropila, grupo 3-etoxipropila, grupo 4-metoxibutila, grupo 4-etoxibutila, grupo 4-propoxibutila, grupo 5-metoxipentila, grupo 5-etoxipentila, grupo 5-propoxipentila, grupo 6-metoxiexila, e grupo 6-etoxiexila.

5 A "cadeia alquilenos reta ou ramificada com C1-C8" usada aqui refere-se a um metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno(1-metiletileno), 1-metiltrimetileno, ou 2-metiltrimetileno.

10 O "grupo C1-C6 alquila" de R^1 indicado acima é, de preferência, um grupo metila.

O "grupo C1-C6 alquila" de R^3 indicado acima é, de preferência, um grupo metila.

15 O "átomo de halogênio" de R^4 , R^5 , R^6 e R^7 indicado acima é, de preferência, um átomo de flúor ou cloro, e, mais preferivelmente, um átomo de flúor.

O "grupo C1-C6 alquila" de R^4 , R^5 , R^6 e R^7 indicado acima é, de preferência, um grupo metila ou grupo etila, e, mais preferivelmente, um grupo metila.

20 O "grupo C1-C6 haloalquila" de R^4 , R^5 , R^6 e R^7 indicado acima é, de preferência, um grupo monofluorometila, grupo difluorometila ou grupo trifluorometila, e, mais preferivelmente, um grupo monofluorometila.

O "grupo C1-C6 alcóxi" de R^4 , R^5 , R^6 e R^7 indicado acima é, de preferência, um grupo metóxi ou grupo etóxi, e, mais preferivelmente, um grupo metóxi.

25 O "grupo C1-C6 haloalcóxi" de R^4 , R^5 , R^6 e R^7 indicado acima é, de preferência, um grupo monofluorometilóxi, grupo monoclorometilóxi, grupo difluorometilóxi, grupo diclorometilóxi, grupo trifluorometilóxi ou grupo triclorometilóxi, e, mais preferivelmente, um grupo monofluorometilóxi ou grupo difluorometilóxi.

O "átomo de halogênio" de Grupo A1 é, de preferência, um átomo de flúor.

O "grupo C1-C6 alquila" do grupo A1 indicado acima é, de preferência, um grupo metila, grupo etila ou grupo propila, mais preferivelmente, um grupo metila ou grupo etila, e, da forma mais preferível, um grupo metila.

O "grupo C1-C6 alcóxi" do grupo A1 indicado acima é, de preferência, um grupo metóxi ou grupo etóxi, e, mais preferivelmente, um grupo metóxi.

O "grupo C1-C6 haloalquila" do grupo A1 indicado acima é, de preferência, um grupo fluorometila ou grupo difluorometila, e, mais preferivelmente, um grupo fluorometila.

O "grupo C1-C6 alcóxi-C1-C6 alquila" do grupo A1 indicado acima é, de preferência, um grupo metoximetila ou grupo etoximetila.

W^1 indicado acima é, de preferência, uma ligação simples, grupo metileno ou grupo etileno, e, mais preferivelmente, um grupo metileno.

O "grupo C1-C6 alquila" de W^2 indicado acima é, de preferência, um grupo metila.

O "átomo de halogênio" de W^2 indicado acima é, de preferência, átomo de flúor ou átomo de cloro, e, mais preferivelmente, um átomo de flúor.

O número de substituintes presente em um anel de benzeno de W^2 indicado acima é, de preferência, um.

W^2 indicado acima é, de preferência, um átomo de hidrogênio.

n_1 indicado acima é, de preferência, de 1 a 3, e, mais preferivelmente, 1 ou 2.

n_2 indicado acima é, de preferência, 1 ou 2, e, mais preferivelmente, 1.

n_3 indicado acima é, de preferência, de 1 a 4, e, mais

preferivelmente, 1 ou 2.

Na descrição, a estrutura de um composto representa algumas vezes um determinado isômero para conveniência; no entanto, a presente invenção inclui todos os isômeros gerados estruturalmente, como isômeros geométricos, isômeros ópticos, isômeros rotacionais, estereoisômeros, tautômeros e misturas dos mesmos, e, assim, não é limitada pela expressão de uma fórmula representativa. Qualquer um dos isômeros ou uma mistura de isômeros é aceitável. Portanto, um composto de acordo com a presente invenção pode apresentar por vezes uma substância opticamente ativa e uma forma racêmica, o que não limitará a presente invenção, e inclui-se ambos na presente invenção. Um composto pode apresentar por vezes um polimorfismo cristalino, que não limitará a presente invenção. Uma substância cristalina simples e também uma mistura de substâncias cristalinas são aceitáveis. Adicionalmente, exemplos de um composto de acordo com a presente invenção podem incluir anidros e solvatos (particularmente hidratos). Além disso, um assim-chamado metabólito produzido por meio de degradação *in vivo* de um composto (1) de acordo com a presente invenção pode ser incluído na presente invenção. Adicionalmente, a presente invenção inclui compostos (assim-chamadas prodrogas) produzindo um composto (1) de acordo com a presente invenção metabolizado *in vivo* por meio de oxidação, redução, hidrólise, e conjugação, etc.

Em um composto de acordo com a presente invenção representado pela fórmula (1) indicado acima, um sal é formado em um grupo NH da primeira ou terceira posições de um esqueleto benzimidazol.

O "sal" não é particularmente limitado desde que seja farmacologicamente aceitável. Exemplos de um sal do tipo referido incluem sais de bases inorgânicas e sais de bases orgânicas.

Exemplos preferíveis dos sais de bases inorgânicas incluem sais de metais alcalinos, como sal de sódio, sal de potássio, e sal de lítio; sais

de metal alcalino terroso, como sal de cálcio e sal de magnésio; sais de metal de transição, como sal de zinco; sal de alumínio; e sal de amônio. Exemplos preferíveis dos sais orgânicos incluem sal de dietil amina, sal de dietanol amina, sal de meglumina e sal de N,N'-dibenziletlenodiamina.

5 O "solvato" da presente invenção não é particularmente limitado, desde que seja farmacologicamente aceitável. Exemplos de um solvato do tipo referido incluem um hidrato, solvato de etanol, e solvato acetona. Exemplo preferível é um hidrato.

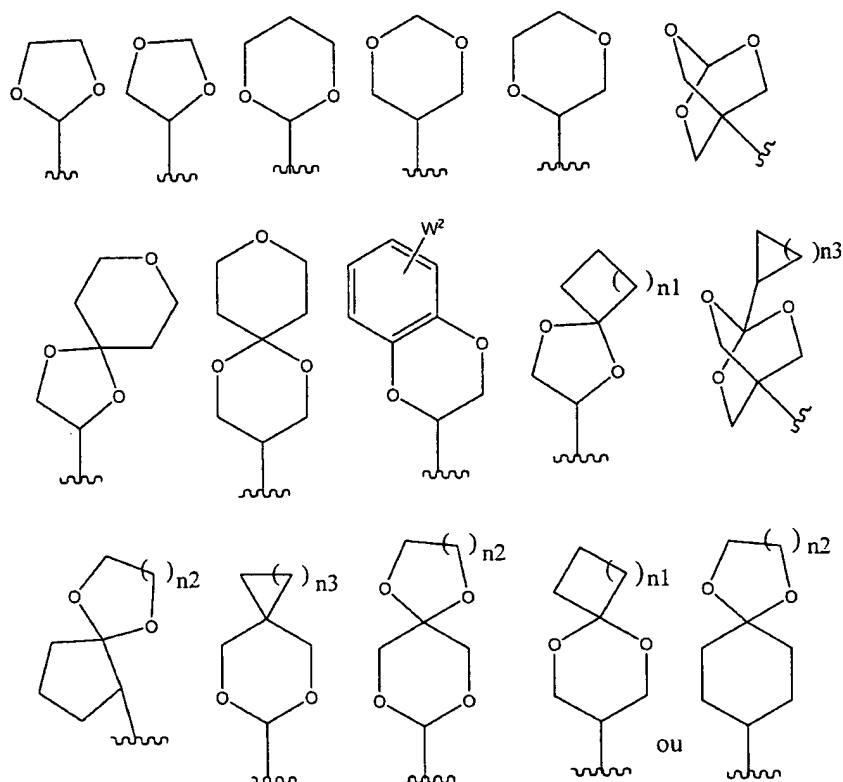
10 Dos compostos representados pela fórmula (1) da presente invenção, compostos preferíveis incluem

(2) um composto em que R^1 é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(3) um composto em que R^1 é um grupo metila, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

15 (4) um composto em que R^2 é um grupo representado pela

Fórmula 3



sendo que W^2 representa um átomo de hidrogênio, grupo C1-C6 alquila ou átomo de halogênio (com a condição de que, ocorrência de W^2 em um anel de benzeno pode ser de 1 a 3, e pode ser igual ou diferente); $n1$ representa de 1 a 5, $n2$ representa de 1 a 4; e $n3$ representa de 1 a 6,

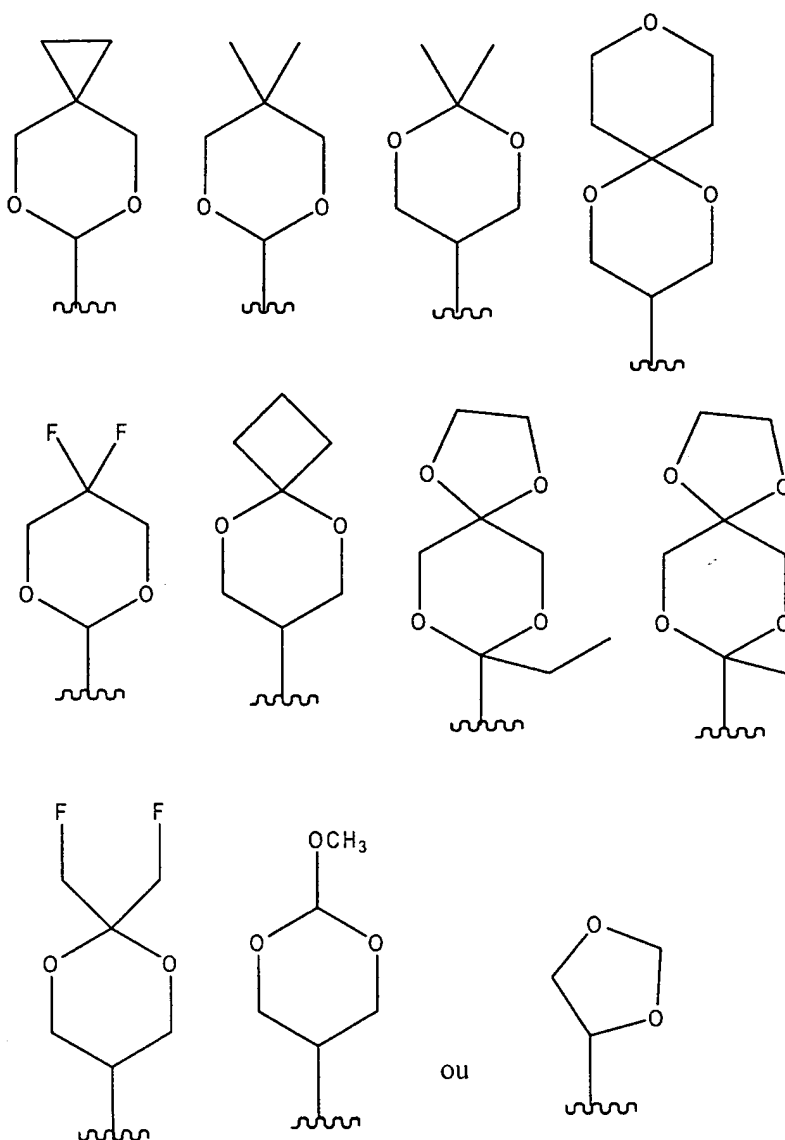
5 sendo que o grupo apresenta opcionalmente 1 ou 2 grupos selecionados do grupo A2 que consiste de um átomo de flúor, grupo metila, grupo etila, grupo propila, grupo metóxi e grupo monofluorometila;

ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(5) um composto em que R^2 é representado por

10

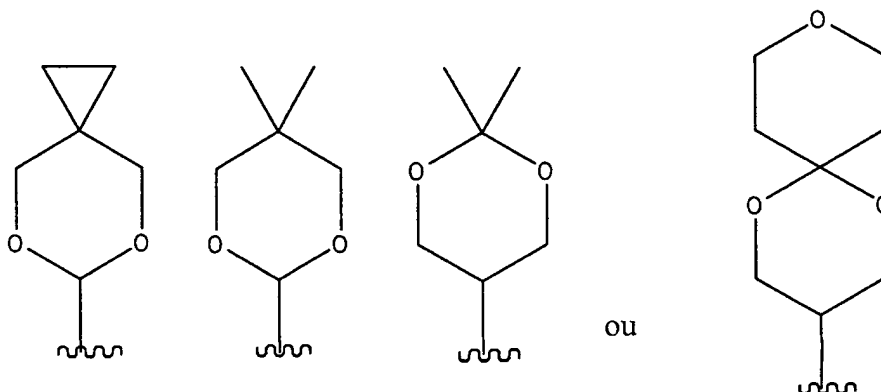
Fórmula 4



ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(6) um composto em que R^2 é representado por

Fórmula 5



ou um sal do mesmo ou um solvato dos mesmos;

5 (7) um composto em que R^3 é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila, ou um sal do mesmo ou um solvato dos mesmos;

(8) um composto em que R^3 é um grupo metila, ou um sal do mesmo ou um solvato dos mesmos;

10 (9) um composto em que R^4 é um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo metila, grupo etila, grupo metóxi, grupo etóxi, ou um átomo de flúor, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(10) um composto em que R^4 é um átomo de hidrogênio, grupo metila, ou um átomo de flúor, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

15 (11) um composto em que R^4 é um átomo de hidrogênio, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(12) um composto em que R^5 é um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo metila, grupo etila, grupo metóxi, grupo etóxi, ou um átomo de flúor, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

20 (13) um composto em que R^5 é um átomo de hidrogênio, grupo metila, ou um átomo de flúor, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(14) um composto em que R^5 é um átomo de hidrogênio, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

5 (15) um composto em que R^6 é um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo metila, grupo etila, grupo metóxi, grupo etóxi, ou um átomo de flúor, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(16) um composto em que R^6 é um átomo de hidrogênio, grupo metila, ou um átomo de flúor, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

10 (17) um composto em que R^6 é um átomo de hidrogênio, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(18) um composto em que R^7 é um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo metila, grupo etila, grupo metóxi, grupo etóxi, ou um átomo de flúor, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

15 (19) um composto em que R^7 é um átomo de hidrogênio, grupo metila, ou um átomo de flúor, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(20) um composto em que R^7 é um átomo de hidrogênio, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

20 (21) um composto em que W^1 é uma ligação simples, um grupo metileno, ou grupo etileno, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(22) um composto em que W^1 é um grupo metileno, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

25 (23) um composto em que W^2 é um átomo de hidrogênio, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(24) um composto em que n_1 é de 1 a 3, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(25) um composto em que n_1 é 1 ou 2, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(26) um composto em que n2 é 1 ou 2, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos;

(27) um composto em que n3 é de 1 a 4, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos; e

5 (28) um composto em que n3 é 1 ou 2, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos.

Adicionalmente, é possível usar um composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos satisfazendo as condições a seguir, em qualquer combinação: R1 é selecionado dentre (2) ou (3); R2 é selecionado
10 dentre (4) ou (6); R3 é selecionado dentre (7) ou (8); R4 é selecionado dentre de (9) a (11); R5 é selecionado dentre de (12) a (14); R6 é selecionado dentre de (15) a (17); R7 é selecionado dentre de (18) a (20); e W¹ é selecionado dentre (21) ou (22), W² é selecionado dentre (23), n1 é selecionado dentre (24) ou (25), n2 é selecionado dentre (26), n3 é selecionado dentre (27) ou
15 (28).

Dos compostos específicos ou sais dos mesmos ou solvatos dos mesmos, compostos da presente invenção vantajosos incluem

2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

20 2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5.5]undec-3-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

25 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

2-(((3-metil-4-(2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

2-(((4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

2-(((4-(1,3-dioxolan-4-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

5 2-(((4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

10 2-(((4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

2-(((3-metil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol; ou

15 2-(((4-((5,5-difluoro-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol; ou sais dos mesmos, ou solvatos (particularmente, seus sais de sódio não hidratados ou hidrato de seu sal de sódio) dos mesmos.

20 Compostos vantajosos adicionais da presente invenção incluem

2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol;

25 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5.5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol; ou

2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol; ou seus sais, ou solvatos dos mesmos (particularmente, anidros ou hidratos de seus sais de sódio).

Dos isômeros ópticos (existem presentemente) dos compostos indicados acima, usa-se mais preferivelmente um composto apresentando efeito inibidor mais excelente contra secreção de ácido gástrico ou um composto com excelência no que se refere à persistência do efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico.

Vantagens da invenção

O composto da presente invenção apresenta um excelente efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico, persistência mais excelente de efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico, conserva o pH intragástrico elevado durante algum tempo, e apresenta estabilidade físico-química mais segura e apropriada. Portanto, o composto é útil como um medicamento, particularmente como um agente terapêutico ou agente profilático para sintomas ou doenças relacionadas com ácido e como um agente bactericida ou agente bactericida auxiliar contra *Helicobacter pylori*.

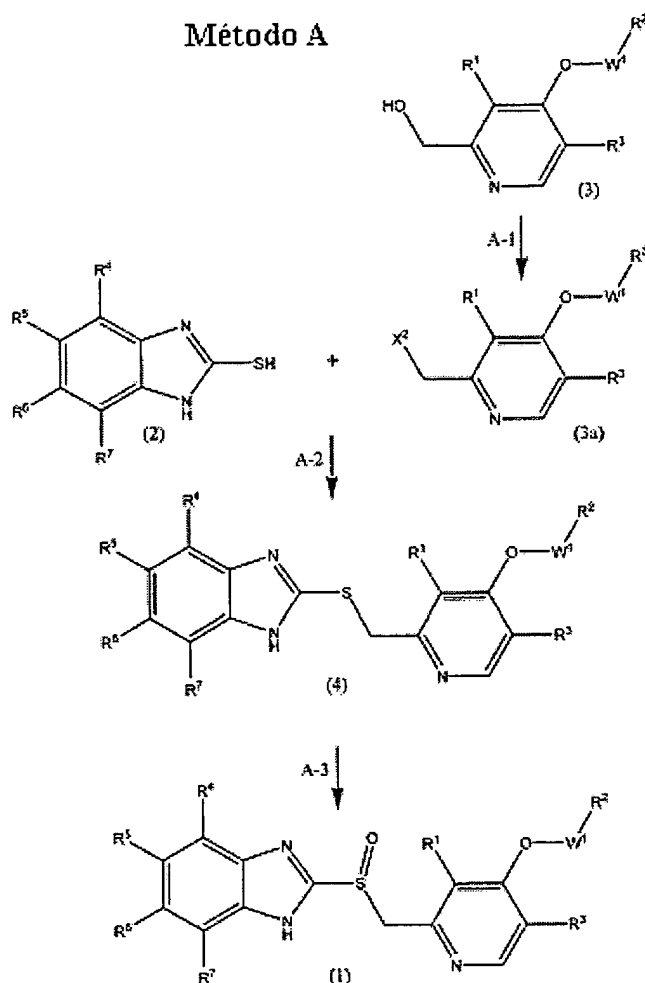
Melhor modo de realização da invenção

O composto da presente invenção pode ser produzido por meio de qualquer um dos métodos descritos abaixo; no entanto, o método de produção da presente invenção não se limita aos mesmos.

Um composto (1) de acordo com a presente invenção pode ser produzido por meio do Método A abaixo.

Fórmula 6

Método A



sendo que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$, e W^1 são como definido acima e X^2 representa um grupo de saída.

Exemplos do grupo de saída de X^2 incluem grupos sulfonilóxi, como grupos metanossulfonilóxi, usa-se p-toluenossulfonilóxi, e trifluorometanossulfonilóxi, grupos halogênio, como cloro, bromo, e iodo, grupos acilóxi, como acetilóxi, trifluoroacetilóxi, e propionilóxi, e preferably metanossulfonilóxi e p-toluenossulfonilóxi, cloro ou acetilóxi.

Agora, etapas individuais do Método A serão explicadas abaixo.

(Etapa A-1) Introdução de um grupo de saída ou halogenação

(1) Reação para introduzir um grupo de saída

Nesta etapa, um composto (3) é reagido com um agente de introdução de grupo de saída na ausência de um solvente ou em um solvente

inerte e na presença de uma base para produzir um composto (3a) ou um sal do mesmo.

O solvente que é usado aqui não é particularmente limitado desde que possa dissolver um material de partida em algum grau e que não iniba a reação. Exemplos de um solvente do tipo referido incluem hidrocarbonetos halogenados, como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano, e tetracloreto de carbono; hidrocarbonetos aromáticos, como benzeno, tolueno e benzotrifluoreto; éteres, como éter de dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano, e dimetil éter de dietileno glicol; amidas, como formamida, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, triamida hexametilfosfórica; e piridina; e solvente misturas dos mesmos. De preferência, são hidrocarbonetos halogenados, éteres, ou uma mistura de solventes de éteres e hidrocarbonetos aromáticos, e, da forma mais preferível, diclorometano, tetraidrofurano, ou uma mistura de solventes de tetraidrofurano e tolueno.

Exemplos do agente de introdução de grupo de saída que é usado aqui incluem agentes sulfoniladores, como cloreto de metanossulfonila, cloreto de p-toluenossulfonila, cloreto de trifluorometanossulfonila, N-fenil-bis(trifluorometanossulfonimida). De preferência, usa-se cloreto de metanossulfonila ou cloreto de p-toluenossulfonila, e, da forma mais preferível cloreto de metanossulfonila.

Exemplos da base que é usada aqui incluem alquilaminas terciárias, como trimetilamina e trietilamina; piridina, carbonato de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, e hidróxido de potássio. De preferência, usa-se trietilamina ou hidróxido de sódio, e, da forma mais preferível, trietilamina.

A temperatura de reação varia dependendo do material de partida, do solvente, agente de introdução de grupo de saída, e base. A temperatura de reação é geralmente de -50°C a 100°C, e, de preferência, de -

20°C a 40°C.

O tempo de reação varia dependendo do material de partida, solvente, agente de introdução de grupo de saída, base, e temperatura de reação. O tempo de reação é geralmente de 15 minutos a 12 horas, e, mais preferivelmente, de 30 minutos a 2 horas.

O composto obtido nesta etapa pode não ser particularmente isolado e submetido diretamente à etapa seguinte.

(2) Halogenação (considerando cloração como um exemplo representativo)

Nesta etapa, um composto (3) é reagido com um agente clorador na ausência de um solvente ou em um solvente inerte e na presença ou ausência de uma base para produzir um composto (3a).

O solvente que é usado aqui não é particularmente limitado desde que possa dissolver um material de partida até certo grau e não iniba a reação. Exemplos de um solvente do tipo referido incluem hidrocarbonetos halogenados, como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano, e tetracloreto de carbono; hidrocarbonetos aromáticos, como benzeno, tolueno, e benzotrifluoreto; e éteres, como éter de dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano, e dimetil éter de dietileno glicol. De preferência, usa-se um hidrocarboneto halogenado ou um hidrocarboneto aromático, e, da forma mais preferível, diclorometano, clorofórmio, ou tolueno. Exemplos do agente clorador que é usado aqui incluem cloreto de metanossulfonila, cloreto de oxalila, cloreto de tionila, oxicloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, pentacloreto de fósforo e ácido clorídrico; e, de preferência, usa-se cloreto de tionila ou ácido clorídrico. Exemplos da base que é usada aqui incluem alquilaminas terciárias, como trimetilamina e trietilamina; e piridina; etc. De preferência, usa-se trietilamina.

A temperatura de reação varia dependendo do material de partida, solvente, e agente clorador. A temperatura de reação é geralmente de

-20°C a 30°C, e, de preferência, de 0°C a 10°C.

O tempo de reação varia dependendo do material de partida, solvente, agente clorador, e temperatura de reação. O tempo de reação é geralmente de 10 minutos a 6 horas, e, de preferência, de 10 minutos a 2 horas.

O composto nesta etapa pode não ser particularmente isolado e submetido diretamente à etapa seguinte.

Realiza-se bromatação com o uso de um reagente, como bromo/fósforo vermelho, tribrometo de fósforo, e pentabrometo de fósforo.

Realiza-se a iodatação com o uso de um reagente, como iodo/fósforo vermelho. Alternativamente, é possível usar um brometo e iodeto reagindo-se um reagente, como brometo de sódio e iodeto de sódio, respectivamente, com o grupo de saída sintetizado na etapa A-1.

(Etapa A-2) Tioeterificação

Nesta etapa, um composto (2) é reagido com um composto (3a) ou um sal do mesmo (particularmente, um sal ou sais de cloridrato) na ausência de um solvente ou em um solvente inerte e na presença ou ausência de uma base, para produzir um composto (4).

O solvente que é usado aqui não é particularmente limitado desde que possa dissolver um material de partida até certo grau e não iniba a reação. Exemplos de um solvente do tipo referido incluem alcoóis, como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool de isoamila, dietileno glicol, glicerina, octanol, ciclo-hexanol, e metilcelossolve; hidrocarbonetos halogenados, como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano, e tetracloreto de carbono; éteres, como éter de dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetóxi etano, e dimetil éter de dietileno glicol; hidrocarbonetos aromáticos, como benzeno e tolueno; N,N-dimetil formamida; sulfóxido de dimetila; água; e solvente misturas dos mesmos. De preferência, usa-se diclorometano, um álcool, um

éter ou misturas de solventes de um éter e tolueno, e, da forma mais preferível, metanol, tetraidrofurano ou misturas de solventes de tetraidrofurano e tolueno.

Exemplos da base que é usada aqui incluem bases inorgânicas, como hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, e hidróxido de potássio; bases orgânicas, como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, diciclo-hexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). De preferência, usa-se uma base inorgânica, como hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, ou hidróxido de potássio, ou trietilamina, e, da forma mais preferível, hidróxido de sódio ou trietilamina.

A temperatura de reação varia dependendo do material de partida, solvente, e base; e é geralmente de 0°C a 100°C, e, de preferência, de 10°C a 50°C.

O tempo de reação varia dependendo do material de partida, solvente, base, e temperatura de reação; e é geralmente de 30 minutos a 3 dias.

(Etapa A-3) Oxidação

Nesta etapa, um composto (4) é reagido com um agente oxidante na presença ou ausência de um solvente para produzir um composto (1).

O solvente que é usado aqui não é particularmente limitado desde que possa dissolver um material de partida até certo ponto e não iniba a reação. Exemplos de um solvente do tipo referido incluem alcoóis, como

metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool de isoamila, dietileno glicol, glicerina, octanol, ciclo-hexanol, e metil celossolve; hidrocarbonetos aromáticos, como benzeno e tolueno; hidrocarbonetos halogenados, como clorofórmio, diclorometano, 1,2-
5 dicloroetano, e tetracloreto de carbono; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, e triamida hexametilfosfórica; nitrilas, como acetonitrila. De preferência, um hidrocarboneto aromático, um álcool, um hidrocarboneto halogenado ou um solvente mistura dos mesmos, e, da forma mais preferível, usa-se tolueno, uma mistura de solventes de tolueno
10 e metanol ou diclorometano.

Exemplos do agente oxidante que é usado aqui incluem peróxido de hidrogênio, hidroperóxido de t-butila, hidroperóxido de cumeno, periodato de sódio, ácido peracético, ácido perbenzóico, ácido 3-cloroperbenzóico, composto de adição de uréia - peróxido de hidrogênio
15 $((\text{NH}_2)_2\text{CO}\cdot\text{H}_2\text{O}_2)$. De preferência, usa-se ácido 3-cloroperbenzóico ou hidroperóxido de cumeno.

Observe-se que a oxidação assimétrica pode ser realizada de acordo com os métodos descritos nos documentos a seguir; WO96/02535, WO2001/83473, WO2004/087702, WO2004/052881, WO2004/052882, *Adv.*
20 *Synth. Catal.* 2005, 347, 19-31, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3651-3705., *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 9249-9252, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4225-4228., e *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 407-410.

Mais especificamente, realiza-se oxidação assimétrica reagindo-se um composto (4) e um agente oxidante na presença de um agente
25 de indução de assimetria ou um catalisador de indução de assimetria.

Exemplos do agente oxidante incluem peróxidos, como peróxido de hidrogênio, hidroperóxido de t-butila, hidroperóxido de uréia, e hidroperóxido de cumeno. Em particular, quando um agente de indução de assimetria ou catalisador de indução de assimetria contém titânio, zircônio ou

háfio, usa-se hidroperóxido de cumeno. Quando este contém vanádio, usa-se peróxido de hidrogênio.

O agente oxidante que é usado aqui pode estar presente numa quantidade que excede aquela do composto (4), de preferência, compreendido na faixa de 1,01 a 10 equivalentes em mol. Em particular, quando um agente de indução de assimetria ou catalisador de indução de assimetria contém titânio, usa-se 1,05 equivalente de agente oxidante. Quando um agente de indução de assimetria ou catalisador de indução de assimetria contém zircônio ou háfio, usa-se 1,2 equivalentes de agente oxidante. Quando este contém vanádio, usa-se geralmente 1,1 equivalente de agente oxidante.

Exemplos de um referido agente de indução de assimetria ou catalisador de indução de assimetria incluem

(1) complexos de titânio opticamente ativos, como complexos de um diol opticamente ativo e alcóxido de titânio (IV) e água ou um álcool;

(2) complexos de zircônio opticamente ativos, como complexos de um diol opticamente ativo e alcóxido de zircônio (IV) (água pode estar ou não presente);

(3) complexo de háfio opticamente ativos, como complexos de um diol opticamente ativo e alcóxido de háfio (IV);

(4) complexo de vanádio opticamente ativo, como complexos de uma base de Schiff opticamente ativa e vanadil acetilacetona;

(5) complexos de ferro opticamente ativos, como complexos de uma base de Schiff opticamente ativa e acetilacetonato de ferro(III);

(6) complexos de manganês opticamente ativos (por exemplo, complexo de salen-manganês), como complexos de uma base de Schiff opticamente ativa e manganês; e

(7) complexos de tungstênio opticamente ativos, como complexos de um alcalóide de cincona opticamente ativo e tungstênio (III).

Exemplos do diol opticamente ativo incluem

(1) alquil dióis, como ésteres de ácido tartárico, por exemplo, tartarato de dimetila (+) ou (-), tartarato de dietila, tartarato de diisopropila e tartarato de dibutila; e tartaramida, como tetrametiltartaramida ; e

(2) diol aromático, como (R)- ou (S)-binaftol.

5 Exemplos da base de Schiff opticamente ativa incluem bases de Schiff derivadas de aldeídos de salicila substituídos, como (S)-(-)-2-(3,5-di-t-butilsalicilidenoamino)-3,3-dimetil-1-butanol, e (1R,2S)-1-((2-hidróxi-3,5-di-t-butilbenzilideno)amino)indan-2-ol, e bases de Schiff de tipo salen.

10 Quando se realiza oxidação assimétrica adiciona-se uma base, se necessário. Exemplos da base que é usada não são particularmente limitados desde que não iniba uma reação e incluem base inorgânicas e bases orgânicas, de preferência, aminas terciárias, como diisopropiletilamina e trietilamina, e, da forma mais preferível, diisopropiletilamina. A base é geralmente adicionada numa quantidade de 0,1 a 1 equivalente relativamente
15 a um composto (4).

Observe-se que se usa um agente de indução de assimetria ou catalisador de indução de assimetria contendo vanádio, geralmente não se usa base.

20 Exemplos do solvente que é usado em oxidação assimétrica incluem hidrocarbonetos aromáticos, como tolueno, benzeno, e xileno; hidrocarbonetos halogenados, como diclorometano e clorofórmio; e ésteres, como acetato de etila. Particularmente quando se usa um agente de indução de assimetria ou catalisador de indução de assimetria contendo titânio, zircônio ou háfnio, usa-se, de preferência, tolueno ou t-butilmetil éter. Quando se usa
25 um agente de indução de assimetria ou catalisador de indução de assimetria contendo vanádio, usa-se, de preferência, acetonitrila ou diclorometano. Quando se usa um catalisador de indução de assimetria contendo titânio, a adição de água é efetiva. A quantidade de água, incluindo água contida em um solvente, agente reativo (excluindo um agente oxidante) e substrato, de

preferência, enquadra-se na faixa de 0,1 a 0,33 equivalentes relativamente a um composto (4), e, da forma mais preferível, de 0,13 a 0,25 equivalentes. O teor de água pode ser controlado com peneiras moleculares de 3A.

Quando um complexo de alcóxido de titânio (IV) e um álcool é sintetizado, usa-se efetivamente isopropanol como o álcool, usualmente numa quantidade de 1,2 equivalentes relativamente ao titânio.

A temperatura de reação varia dependendo do material de partida, solvente, e agente oxidante; e é geralmente de -100°C a 100°C, e, de preferência, de -70°C a 70°C.

O tempo de reação varia dependendo do material de partida, solvente, um agente oxidante, e temperatura de reação; e é geralmente, de 15 minutos a 72 horas, e, mais preferivelmente, de 30 minutos a 24 horas.

O composto obtido acima pode ser convertido a um sal por meio de um método convencional. Mais especificamente, um composto (1) é reagido com uma base na presença ou ausência de a solvente. Como um solvente, pode-se usar acetonitrila; um álcool, como metanol ou etanol; água ou uma mistura de solventes destes, e, de preferência, uma mistura de solventes de etanol e água. Como uma base, usa-se um hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, ou hidróxido de potássio; um hidróxido de metal alcalino-terroso, como hidróxido de magnésio; e um alcóxido, como metóxido de sódio, t-butóxido de sódio, t-pentóxido de sódio ou metóxido de magnésio. De preferência, usa-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio. A temperatura de reação é geralmente de -50 a 50°C, e, de preferência, de 10 a 40°C. O tempo de reação é geralmente de 1 minuto a 2 horas e, de preferência, de 1 minuto a 1 hora.

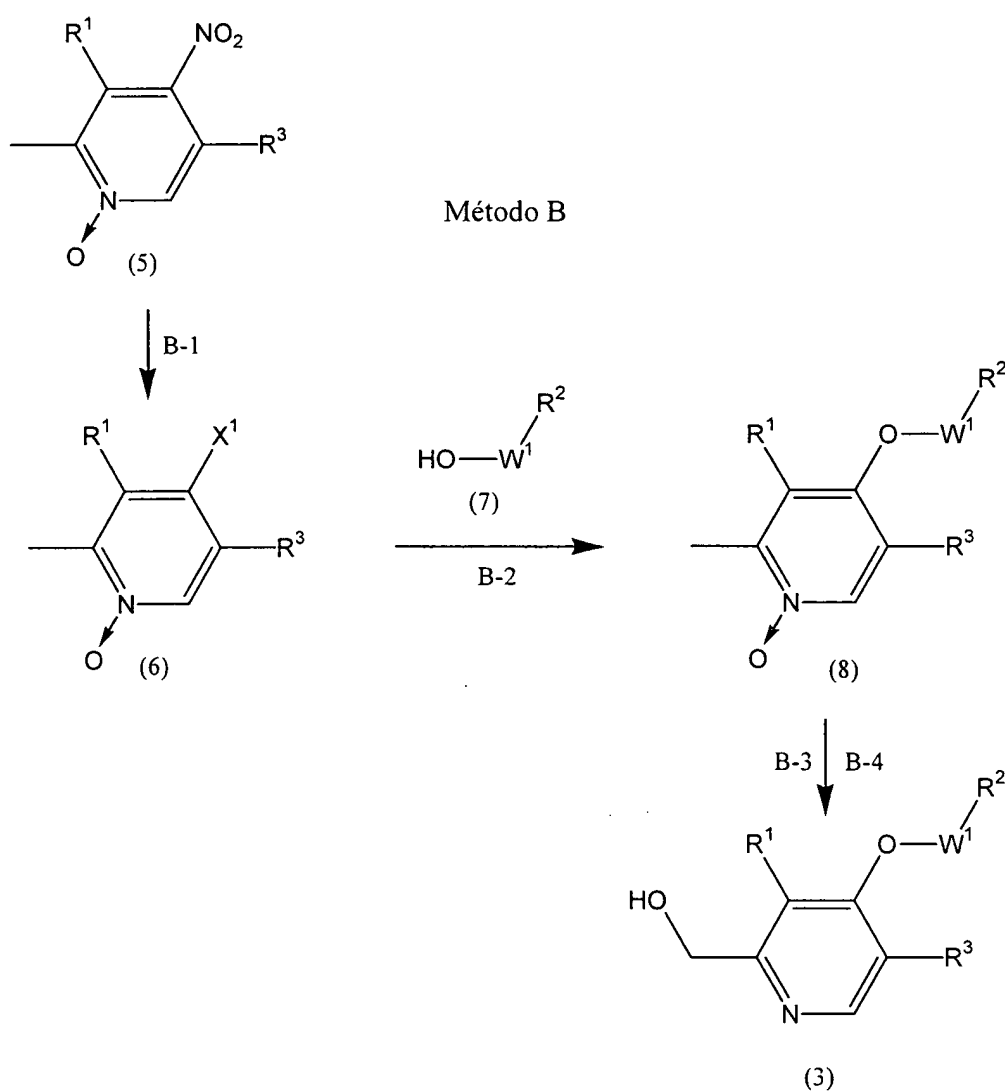
Alternativamente, um sal de metal alcalino, como um sal de sódio e sal de potássio, pode ser submetido a uma reação de troca de sal com um cloreto de metal ou um sulfato de metal, como cloreto de bário, cloreto de magnésio, sulfato de magnésio, ou sulfato de zinco na presença ou ausência

de um solvente para conversão aos sais de metal correspondentes, como um sal de bário, sal de magnésio, e sal de zinco.

Após um composto (4) ser oxidado, um composto (1) pode ser submetido a conversão em um sal sem sujeição a uma operação de isolamento para se obter um sal de metal.

Como um composto (2) e um composto (3), que são intermediários no Método A, usa-se compostos comercialmente obteníveis ou compostos facilmente produzidos a partir de composto(s) comercialmente obteníveis de acordo com um método convencional que alguém com prática na arte usualmente realizará. Particularmente, um composto (3) pode ser produzido de acordo com o Método B como indicado abaixo.

Fórmula 7



Na fórmula, R^1 , R^2 , R^3 , e W^1 são como definido acima; e X^1 representa um átomo de halogênio, de preferência, átomo de cloro, átomo de bromo, ou átomo de iodo, e, mais preferivelmente, um átomo de cloro.

5 Agora, etapas individuais do Método B serão explicadas abaixo.

(Etapa B-1) Halogenação (considerando cloração como uma reação representativa)

10 Nesta etapa, um composto (5) é reagido com um agente clorador na ausência de um solvente ou em um solvente inerte para produzir um composto (6).

15 Nesta etapa, a reação é realizada desejavelmente no agente clorador, geralmente sem o uso de um solvente. No entanto, quando se usa um solvente, o solvente não é particularmente limitado desde que possa dissolver um material de partida até certo ponto e não inibe a reação. Exemplos de um solvente do tipo referido incluem hidrocarbonetos halogenados, como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano, e tetracloreto de carbono; e éteres, como éter de dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, e dimetóxi etano, e dietileno glicoldimetil éter.

20 Exemplos do agente clorador que é usado aqui incluem cloreto de acetila, cloreto de oxalila, cloreto de tionila, oxicloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, e pentacloreto de fósforo, e, de preferência, usa-se cloreto de acetila.

25 A temperatura de reação varia dependendo do material de partida, solvente, e agente clorador; e é geralmente de -50°C a 30°C , e, de preferência, de -30°C a 10°C .

O tempo de reação varia dependendo do material de partida, solvente, agente clorador, e temperatura de reação; e é geralmente, de 30 minutos a 8 horas, e, mais preferivelmente, de 1 a 5 horas.

Quando se realiza bromatação, usa-se um reagente, como

brometo de acetila, brometo de hidrogênio, bromo/fósforo vermelho, tribrometo de fósforo, e pentabrometo de fósforo. Quando se realiza iodatação, usa-se um reagente, como iodo/fósforo vermelho ou realiza-se bromatação e, em seguida, reage-se iodeto de sódio.

5 (Etapa B-2) Reação de introdução do grupo R^2-W^1-O

Nesta etapa, um composto (6) é reagido com um álcool (7), ou seja, grupo R^2-W^1-OH (sendo que R^2 e W^1 são como definido acima) na ausência de um solvente ou em um solvente inerte e na presença de uma base, para produzir um composto (8).

10 O solvente que é usado aqui não é particularmente limitado desde que possa dissolver um material de partida até certo ponto e não iniba a reação. Exemplos de um solvente do tipo referido incluem hidrocarbonetos alifáticos, como hexano, heptano, ligroína, e éter de petróleo; hidrocarbonetos halogenados, como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano, e

15 tetracloreto de carbono; hidrocarbonetos aromáticos, como benzeno e tolueno; éteres, como éter de dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano, e dimetil éter de dietileno glicol; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica, e N-metilpirrolidona; sulfóxido de dimetila; água; e misturas de solventes dos

20 mesmos. De preferência, usa-se sulfóxido de dimetila, um éter, ou uma amida, e, da forma mais preferível, sulfóxido de dimetila.

Exemplos da base que é usada aqui incluem carbonatos de metal alcalino, como carbonato de lítio, carbonato de sódio, e carbonato de potássio; hidróxidos de metal alcalino, como hidróxido de lítio, hidróxido de

25 sódio e hidróxido de potássio; alcóxidos de metal, como metóxido de lítio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, e t-butóxido de potássio; hidretos de metal alcalino, como hidreto de lítio, hidreto de sódio, e hidreto de potássio; alcóxidos de metal alcalino preparados por um metal alcalino; n-butil lítio; e diisopropilamida de lítio. De preferência, usa-se hidreto de metal alcalino, e,

da forma mais preferível, hidreto de sódio.

A temperatura de reação varia dependendo do material de partida, solvente, e base; e é geralmente de 0°C a 100°C, e, de preferência, 10°C a 100°C no caso em que o álcool (7), ou seja, R²-W¹-OH é um álcool primário; e de 50 a 100°C no caso em que o álcool é um álcool secundário.

O tempo de reação varia dependendo do material de partida, solvente, base, e temperatura de reação; e é geralmente, de 15 minutos a 48 horas, e, mais preferivelmente, de 30 minutos a 12 horas.

(Etapa B-3) Rearranjo a éster de ácido acético

Nesta etapa, um composto (8) é reagido com anidrido acético na ausência de um solvente e na presença ou ausência de uma base para produzir um acetato de composto (3).

Exemplos da base que é usada aqui incluem aminas terciárias, como trimetilamina, diisopropiletilamina e trietilamina; e piridina; etc. De preferência, usa-se trietilamina.

A temperatura de reação varia dependendo do material de partida e solvente; e é geralmente de 20°C a 150°C, e, de preferência, de 20°C a 60°C na presença de uma base, e de 50 a 100°C na ausência de uma base.

O tempo de reação varia dependendo do material de partida, solvente, e temperatura de reação; e é geralmente, de 10 minutos a 6 horas, e, de preferência, de 30 minutos a 5 horas.

Após a reação, usualmente um resíduo obtido por meio de destilação de anidrido acético é submetido diretamente à etapa seguinte. Alternativamente, acetato é submetido à etapa A-2 do Método A para se obter um composto (4).

(Etapa B-4) Reação de hidrólise

Nesta etapa, o composto obtido na etapa B-3 é reagido com uma base na presença ou ausência de um solvente para produzir um composto (3).

O solvente que é usado aqui não é particularmente limitado desde que possa dissolver um material de partida até certo ponto e não iniba a reação. Exemplos de um solvente do tipo referido incluem água; alcoóis, como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool de isoamila, dietilenoglicol, glicerina, octanol, ciclo-hexanol, e metil celossolve; hidrocarbonetos alifáticos, como hexano, heptano, ligroína, e éter de petróleo; éteres, como éter de dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano, e dietilenoglicol dimetil éter; hidrocarbonetos halogenados, como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano, e tetracloreto de carbono; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida, e triamida hexametilfosfórica; e misturas de solventes dos mesmos. De preferência, usa-se um álcool ou uma mistura de solventes de um álcool e água, e, da forma mais preferível, uma mistura de solventes de metanol e água.

Exemplos da base que é usada aqui incluem carbonatos de metal alcalino, como carbonato de lítio, carbonato de sódio, e carbonato de potássio; hidróxidos de metal alcalino, como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; alcóxidos de metal, como metóxido de lítio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, e t-butóxido de potássio; e amônias, como amônia aquosa, e metanol-amônia concentrada, etc. De preferência, usa-se um hidróxido de metal alcalino, e, da forma mais preferível, hidróxido de sódio.

A temperatura de reação varia dependendo do material de partida, solvente, e base; e é geralmente de 0°C a 60°C, e, de preferência, de 10°C a 40°C.

O tempo de reação varia dependendo do material de partida, solvente, base, e temperatura de reação; e é geralmente, de 10 minutos a 6 horas.

Em cada um dos métodos, após completamento da reação em

cada etapa, é possível obter um composto-alvo de uma mistura de reação de acordo com um método convencional.

Por exemplo, no caso em que uma mistura de reação inteira é uma solução, obtém-se um composto-alvo retornando-se a temperatura da
5 mistura de reação, se necessário, à temperatura ambiente, ou resfriamento da mistura de reação sobre gelo, neutralizando-se um ácido, álcali, agente oxidante, ou agente redutor, e adicionando-se água e um solvente orgânico, como acetato de etila não-miscível em água e não-reativo com um composto-
10 alvo, separando, com iso, uma camada contendo composto-alvo, e, em seguida, adicionando-se um solvente não-miscível à camada obtida e não-reativa com o composto-alvo, lavando-se a camada contendo o composto-alvo, e separando-se a camada. Adicionalmente, se a camada obtida for uma
15 camada orgânica, o composto desejado pode ser obtido por meio de secagem da camada orgânica por meio do uso de um agente de desidratação, como carbonato de potássio, sulfato de magnésio anidro ou sulfato de sódio anidro e removendo-se um solvente por destilação. Por outro lado, se a camada obtida for uma camada de água, o composto desejado pode ser obtido submetendo-se a camada a etapas de dessalinização elétrica e secagem com congelamento.

Alternativamente, quando toda a mistura de reação é uma
20 solução, e, se possível, um composto-alvo pode ser obtido por meio de destilação de outros compostos por meio de destilação (p. ex., solvente, reagente) sob pressão normal ou pressão reduzida.

Adicionalmente, quando apenas um composto-alvo é precipitado como sólido ou a mistura de reação inteira é um líquido e somente
25 um composto-alvo é precipitado no decorrer do processo de recuperação, o composto-alvo pode ser obtido por meio de uma filtração, lavagem do composto-alvo filtrado com um solvente apropriado, e secagem. Adicionalmente, o composto-alvo pode ser obtido do filtrado da mesma maneira que no caso em que a mistura de reação toda é uma solução,

adicionalmente.

Além disso, quando um reagente(s) ou um catalisador sozinho está presente como sólido na mistura de reação, ou no caso em que a mistura de reação toda é uma solução, além de um reagente(s) ou um catalisador sozinho ser precipitado como sólido no curso do processo de recuperação e o composto-alvo ser dissolvido no solvente, o composto-alvo pode ser obtido por meio de remoção por filtração do reagente(s) ou catalisador, lavagem do catalisador ou reagente(s) filtrado com um solvente inorgânico ou orgânico adequado, combinando-se o líquido de lavagem e o filtrado, tratando-se a mistura da mesma maneira que no caso em que a mistura de reação toda é uma solução.

Em particular, no caso em que outros compostos além de um composto-alvo contido na mistura de reação não inibem a reação da etapa seguinte, a mistura pode ser usada diretamente na etapa seguinte sem isolamento do composto-alvo.

Para aperfeiçoar a qualidade do composto-alvo obtido na etapa previamente indicada, aplica-se apropriadamente um método de recristalização, vários métodos cromatográficos e um método de destilação.

Quando o composto-alvo obtido é um sólido, a pureza do composto-alvo é geralmente aperfeiçoada pelo método de recristalização. No método de recristalização, é possível usar um único solvente ou uma mistura de solventes de uma pluralidade de solventes não reativos com o composto-alvo. Mais especificamente, um composto-alvo pode ser recristalizado dissolvendo-se primeiro um composto-alvo em um único solvente ou uma mistura de solventes de uma pluralidade de solventes à temperatura ambiente ou com aquecimento, e, então, resfriando-se a solução resultante com água gelada, etc, agitando-se ou deixando-se descansar sozinho à temperatura ambiente, ou adicionando-se um solvente em que o alvo se dissolve com baixa solubilidade, recuperando-se com isso um composto-alvo cristalizado

da solução.

A pureza de um composto-alvo pode ser aperfeiçoada por meio de vários métodos cromatográficos. Geralmente, pode-se usar cromatografia de coluna em sílica-gel usando géis de sílica ácidos fracos, como sílica-gel 60 (de 70 a 230 mesh ou de 340 a 400 mesh) fabricado pela Merck Ltd., BW-300 (300 mesh) fabricado pela Fuji Silysia Chemical Ltd., ou um cartucho de coluna de sílica-gel descartável para cromatografia líquida de média pressão (coluna High Frash), fabricada pela Yamazen Corporation. Quando um composto-alvo é básico e excessivamente adsorvido pelos sílica-géis indicados acima, é possível usar sílica-gel de revestimento de propilamina (de 200 a 350 mesh) fabricada pela Fuji Silysia Chemical Ltd., ou sílica-gel de NH como usado em cartucho de coluna de sílica-gel descartável para cromatografia líquida de média pressão, (High Frash, Amino) fabricada pela Yamazen Corporation. Alternativamente, quando um composto-alvo apresenta bipolaridade ou precisa ser eluído com um solvente altamente polar, como metanol, é possível usar NAM-200H ou NAM-300H (fabricado pela NAM Laboratory). Quando um composto-alvo é eluído com o uso de qualquer um destes sílica-géis e um único solvente ou uma mistura de solventes de uma pluralidade de solventes não-reativos com o composto-alvo, e o solvente é removido, é possível obter o composto-alvo com pureza aperfeiçoada.

Quando o composto-alvo obtido é um líquido, a pureza do composto-alvo pode ser aperfeiçoado por meio do método de destilação. No método de destilação, é possível destilar um composto-alvo a pressões normais ou por meio de redução da pressão à temperatura ambiente ou com aquecimento.

Explicou-se no texto acima um método de fabricação representativo de um composto (1). Os compostos de partida e reagentes para uso na fabricação de composto de acordo com a presente invenção pode ser

um sal ou um solvato, como um hidrato, variam dependendo do material de partida e do solvente a ser usado, e não são particularmente limitados desde que não possam inibir a reação. Desnecessário dizer que o solvente a ser usado varia dependendo do material de partidas e dos reagentes e não é particularmente limitado desde que iniba a reação e possa dissolver um material de partida até certo ponto. Quando um composto (1) de acordo com a presente invenção pode ser obtido em uma forma livre, ele pode ser convertido a um sal ou um solvato, a que o composto (1) pode ser convertido, de acordo com um método convencional.

Quando um composto (1) de acordo com a presente invenção é obtido em forma de um sal ou um solvato do composto (1), o sal ou o solvato pode ser convertido a um composto de forma livre (1) de acordo com um método convencional.

Adicionalmente, vários isômeros (como isômeros geométricos, isômeros ópticos, isômeros rotacionais, estereoisômeros, e tautômeros) de um composto (1) de acordo com a presente invenção são purificados e isolados por meio de um dispositivo de separação convencional, por exemplo, um método de recristalização, método de sal diaesteromérico, método de separação enzimática, vários métodos cromatográficos (como cromatografia de camada fina, cromatografia de camada fina, cromatografia de coluna, e cromatografia a gás).

Quando o composto da presente invenção é usado como um medicamento, usualmente o composto é misturado com aditivos apropriados para preparar uma formulação que é empregada. No entanto, o caso em que o composto do presente é usado diretamente como um medicamento, não é eliminado.

Exemplos de referidos aditivos incluem um excipiente, aglutinante, lubrificante, desintegrante, corante, melhorador de aroma e odor, emulsificante, tensoativo, solubilizador, agente de suspensão, agente

isotonizador, tamponante, conservante, antioxidante, estabilizante, e acelerador de absorção que são usados comumente na medicina. Se desejado, eles podem ser usados em combinação.

Exemplos do excipiente incluem lactose, açúcar branco, amido de milho, manitol, sorbitol, amido, amido α , dextrina, celulose cristalina, ácido silícico anidro leve, silicato de alumínio, silicato de cálcio, silicato de magnésio alumínio, e hidrogênio fosfato de cálcio.

Exemplos do ligante incluem álcool de polivinila, metilcelulose, etilcelulose, goma arábica, tragacanto, gelatina, *shellac* [laca natural], hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona, e macrogol.

Exemplos do lubrificante incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio, talco, polietileno glicol, e sílica coloidal.

Exemplos do desintegrante incluem celulose cristalina, agar, gelatina, carbonato de cálcio, hidrogeno carbonato de sódio, cálcio citrato, dextrina, pectina, hidroxipropil celulose com baixo grau de substituição, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose de cálcio, croscarmelose de sódio, amido de carboximetila, amido de carboximetila de sódio.

Exemplos do corante incluem corantes farmaceuticamente aceitáveis, como sesqui-óxido de ferro, sesqui-óxido de ferro amarelo, carmim, caramelo, β -caroteno, óxido de titânio, talco, riboflavina fosfato de sódio, e laca de alumínio amarela.

Exemplos do melhorador de sabor e de odor incluem manteiga de cacau, mentol, empasma, óleo de mentol, cânfora de Bornéo, e pó de cinamomo.

Exemplos de emulsificante ou tensoativo incluem trietanolamina de estearila, lauril sulfato de sódio, ácido lauril aminopropiônico, lecitina, monoestearato de glicerina, éster de ácido graxo de

sacarose, e éster de ácido graxo de glicerina.

Exemplos do solubilizante incluem polietilenoglicol, propilenoglicol, benzoato de benzila, etanol, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio, Polissorbato 80, e nicotinamida.

5 Exemplos do agente de suspensão incluem, diferentemente dos tensoativos previamente indicados, polímeros hidrofílicos, como álcool de polivinila, polivinil pirrolidona, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, e hidroxipropilcelulose.

10 Exemplos do agente isotonzador incluem glucose, cloreto de sódio, manitol, e sorbitol.

Exemplos do tamponador incluem soluções tamponadoras de fosfato, acetato, carbonato, e citrato.

15 Exemplos do conservante incluem metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, álcool de benzila, álcool de fenetila, ácido desidroacético, e ácido sórbico.

Exemplos do antioxidante incluem sulfito, ascorbato, e α -tocoferol.

Como exemplos do estabilizante, indica-se aqueles geralmente usados na medicina.

20 Como exemplos do acelerador de absorção, aqueles geralmente usados na medicina.

25 Exemplos da preparação incluem agentes perorais, como um tablete, pó, grânulo, cápsula, xarope, pastilha, e inalante; preparações externas, como um supositório, unguento, unguento para olhos, agente de enfaixamento, gotas oftálmicas, gotas nasais, gotas para o ouvido, cataplasma, e loção; e injeções.

Os agentes perorais mencionados acima são preparados combinando-se aproximadamente o composto da presente invenção com os aditivos mencionados acima. Observe-se que, se necessário, a superfície das

preparações pode ser revestida.

As preparações externas são formadas combinando-se aproximadamente o composto da presente invenção com os aditivos previamente indicados, em particular, um excipiente, ligante, melhorador de
5 aroma e odor, emulsificante, tensoativo, solubilizante, agente de suspensão, agente isotonzador, conservante, antioxidante, estabilizante e acelerador de absorção.

As injeções são preparadas combinando-se apropriadamente o composto da presente invenção com os aditivos previamente indicados, em
10 particular, um emulsificante, tensoativo, solubilizante, agente de suspensão, agente isotonzador, tamponador, conservante, antioxidante, estabilizante e acelerador de absorção.

Quando o composto da presente invenção é usado como um medicamento, a dose varia dependendo do sintoma e da idade; no entanto,
15 geralmente de 0,15 a 5000 mg (de preferência, de 0,5 a 1500 mg) no caso de um agente peroral, de 0,5 a 1500 mg (de preferência, de 1,5 a 500 mg) no caso de uma preparação externa, de 0,3 a 5000 mg (de preferência de 1 a 500 mg) no caso de uma injeção. A quantidade da dose pode ser administrada de uma única vez ou dividindo-se em de 2 a 6 vezes por dia. Observe-se que, nos
20 casos de injeção e agente peroral, a dose é a quantidade administrada virtualmente, sendo que, na preparação externa, a dose indica uma quantidade absorvida virtualmente em um corpo vivo.

Um composto (1) da presente invenção pode ser produzido por meio do método mostrado nos Exemplos abaixo. O efeito do composto pode
25 ser confirmado pelo método descrito nos Exemplos de Teste (abaixo). Estes Exemplos são descritos a título de exemplo, mas não limitarão de qualquer forma a presente invenção.

Os nomes de reagentes e materiais de partida comercialmente obteníveis usados nos Exemplos e de fabricantes dos mesmos são mostrados

abaixo. Os nomes dos documentos são mostrados na coluna de fabricante disponível, significando que o composto é formado de acordo com o método descrito no documento.

- 5 Benziloxiacetaldeído (Aldrich),
2,2-Dimetil-1,3-propandiol (Kanto Chemical Co., Inc.),
monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (Tokyo Kasei Kogyo
Co., Ltd.),
- 10 Hidróxido de paládio a 20 % (Aldrich),
Hidreto de sódio, em óleo (Wako Pure Chemical Industries
Ltd.),
- Acetona (Wako Pure Chemical Industries Ltd.)
4-Cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (obtido da Sanyo Fine
Co., Ltd.; no entanto, é um composto conhecido divulgado em *J. Med. Chem.*
1998, 41, 1777-1788),
- 15 Anidrido acético (Kanto Chemical Co., Inc.),
Solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (Wako Pure
Chemical Industries Ltd.),
Solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (Wako Pure
Chemical Industries Ltd.),
- 20 Trietilamina (Kanto Chemical Co., Inc., ou Wako Pure
Chemical Industries Ltd.),
Cloreto de metanossulfonila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
2-Mercaptobenzimidazol (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
Ácido 3-cloroperbenzóico (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
- 25 1,1-Bis(hidroximetil)ciclopropano (Aldrich)
Etila 3-oxoexanoato (ACROS)
Etilenoglicol (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
Hidreto de lítio alumínio (Wako Pure Chemical Industries
Ltd.),

- 1,3-Dibenzilóxi-2-propanol (Aldrich)
- Complexo piridina trióxido de enxofre (Aldrich)
- Ortoformiato de trietila (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
- Ortoformiato de trimetila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
- 5 Propionilacetato de metila (Aldrich)
- Hidroxiacetona (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
- Cloreto de benzoíla (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
- Tartarato de D-(-)-dietila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
- Tolueno (desidratado) (Kanto Chemical Co., Inc.),
- 10 Isopropóxido de titânio(IV) (Kanto Chemical Co., Inc. ou Aldrich),
- N,N-Diisopropiletilamina (Aldrich ou Nakarai Tesque)
- Hidroperóxido de cumeno (Nakarai Tesque, Inc. ou Aldrich)
- Tartarato de L-(+)-dietila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd. ou Aldrich),
- 15 2-(Hidroximetil)-1,3-propanodiol (E-MERCK ou Aldrich),
- Tetraidrofurano (desidratado) (Kanto Chemical Co., Inc.),
- 1,3-Difluoroacetona (SYNQUEST)
- 1,3-Propanodiol (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
- 20 ((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Aldrich)
- 2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-ona (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
- Brometo de benzila (E-MERCK)
- Iodeto de tetrabutílamônio (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
- DOWEX(R) 50W-X8 (Muromachi Kagaku Kogyo Kaisha,
- 25 Ltd.)
- Ciclobutanona (AVOCADO)
- Tetraidro-4H-piran-4-ona (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
- Diclorometano (desidratado) (Kanto Chemical Co., Inc.),
- Ácido perclórico a 70 % (Wako Pure Chemical Industries

Ltd.),

2,3,5-Colidina (ACROS),

Ácido sulfúrico (Junsei Chemical Co., Ltd.),

Ácido nítrico, fumegante (Wako Pure Chemical Industries

5 Ltd.),

Cloreto de acetila (Junsei Chemical Co., Ltd.),

N,N-dimetilformamida (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),

Solução aquosa de hidróxido de sódio 0,1N (Wako Pure
Chemical Industries Ltd.),

10 Hidróxido de sódio (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),

Cloreto de p-toluenossulfonila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),

Cloreto de tionila (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),

T-butóxido de potássio (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),

Pentaeritritol (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),

15 Ortoacetato de trietila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),

Ortopropionato de trietila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),

3-Pentanona (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),

Ciclopentanona (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),

Ciclo-hexanona (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),

20 Monoetileno cetal de 1,4-ciclo-hexanodiona (Tokyo Kasei
Kogyo Co., Ltd.),

Ciclopropanocarbonitrila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),

Ciclobutanocarbonitrila (AVOCADO),

Benziloxiacetaldeído (Aldrich),

25 1-Benzilóxi-2-propanona (Aldrich),

Ácido picolínico (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),

1,3-Pentano diol (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),

2,2-Dimetil-1,3-propanodiol (Kanto Chemical Co., Inc.)

Acetoacetato de etila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),

- 4-Metoxiacetoacetato de metila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
- Iodeto de etila (Wako Pure Chemical Industries Ltd.)
- Cloreto de tionila (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
- 5 Diisopropilamina (Aldrich),
- n-Butil lítio (Kanto Chemical Co., Inc.),
- Hidreto de lítio alumínio (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
- Borodireto de sódio (Kanto Chemical Co., Inc.),
- 10 Solução aquosa de hidróxido de sódio 2N (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
- Gás de hidrogênio (TOMOE SHOKAI Co., LTD),
- Gás de ácido clorídrico (TOMOE SHOKAI Co., LTD),
- 3-Oxopentanoato de etila (Aldrich),
- 15 1-Bromobutan-2-ona (Trans World Chemicals, Inc.),
- Acetato de potássio (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
- Carbonato de potássio (Kanto Chemical Co., Inc.),
- 4-Metoxiacetoacetato de metila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.)
- 20 Diidroxiacetona (E-MERCK),
- Piridina (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
- Cloreto de benzoíla (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
- 1,8-Diazabíciclo [5.4.0]undec-7-eno (Aldrich),
- Fluoreto de nonafluoro-1-butanossulfonila (Tokyo Kasei
- 25 Kogyo Co., Ltd.),
- Benzoato de sódio (Kanto Chemical Co., Inc.),
- Trifluoreto de (dietilamino)enxofre (FLUKA),
- Solução de metóxido de sódio em metanol a 28 % (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),

- Benziloxiacetaldeído (Aldrich),
 3-Hidróxi-2-metilpiridina (Aldrich)
 N-Feniltrifluorometanossulfonimida (Tokyo Kasei Kogyo Co.,
 Ltd.),
- 5 (Trimetilsilil)acetileno (Aldrich),
 Cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (N.E.CHEMCAT),
 Iodeto de cobre(I)(Kanto Chemical Co., Inc.),
 Fluoreto de tetrabutilamônio (solução de tetraidrofurano
 1N)(Aldrich),
- 10 carbono/paládio a 10 % (N.E.CHEMCAT),
 3,4-Diamino-1-fluorobenzeno (Lancaster),
 Dissulfeto de carbono (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
 Dimetil acetal de formaldeído (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
 Brometo de lítio (Aldrich)
- 15 Monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (Tokyo Kasei Kogyo
 Co., Ltd.),
 2-Metil-6-nitroanilina (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
 4-Nitro-2-picolina N-óxido (Lancaster),
 Solução aquosa de hidróxido de sódio 0,1N (Wako Pure
 20 Chemical Industries Ltd.),
 Hidróxido de sódio (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
 p-Tolueno cloreto de sulfonila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
 T-butóxido de potássio (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
 5,5-Dimetil-1,3-dioxano-2-etanol (Aldrich),
- 25 Formal de glicerol (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
 2-Hidroximetil-1,4-benzodioxano (Aldrich),
 2-(Alilóxi)etanol (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
 Iodo (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),
 18-Crown-6 (Wako Pure Chemical Industries Ltd.),

- Complexo de isopropanol/isopropóxido de zircônio(IV)
(Aldrich),
- (-)-Tetrametil-(D)-tartaramida (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
Tetrabutóxido de háfnio (Aldrich),
- 5 Acetilacetona de vanadila (Aldrich),
(S)-(-)-2-(3,5-Di-t-butilsalicilidenoamino)-3,3-Dimetil-1-
butanol (Aldrich),
- Peróxido de hidrogênio a 30 % (Kanto Chemical Co., Inc.),
3-Amino-4-nitrotolueno (Aldrich),
- 10 2-Metóxi-6-nitroanilina (J. of Chem. Soc. (1954) 2977-2978),
4-Amino-3-nitrobenzotrifluoreto (ACROS),
4-(2-Hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Aldrich),
DL- α -0-Benzilglicerol (SIGMA),
3-Pentanona (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
- 15 1-Benzilóxi-2-propanona (Aldrich),
(+)-1,4-Dioxaspiro[4,5]decano-2-metanol (Aldrich)
4-Benzilóxi-2-butanona (FLUKA),
(R)-(+)-1,2,4-Butanotriol (Wako Pure Chemical Industries
Ltd.),
- 20 (S)-(-)-1,2,4-Butanotriol (Wako Pure Chemical Industries
Ltd.),
- Acetoacetato de metila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.)
6,7-Diidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[D]imidazol-2-tiol
(MAYBRIDGE),
- 25 5-Nitro-1,3-benzodioxol (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.),
Nitrato de tetrametilamônio (Aldrich),
Anidrido trifluorometanossulfônico (Aldrich),
2-ciclopentanonacarboxilato de metila (Aldrich),
mono-2,2-dimetiltrimetileno cetal de 1,4-ciclo-hexanediona

(Aldrich).

4-Ciclo-hexanonacarboxilato de etila (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.)

Dietil acetal de aldeído glicol (Lancaster),

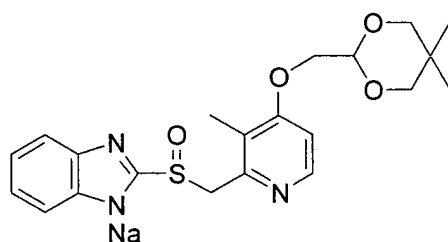
5 1,1-Ciclobutanodicarboxilato de dietila (Lancaster)

Exemplos

Nas fórmulas químicas descritas nos Exemplos, o átomo marcado com a marca de referência * representa uma forma assimétrica.

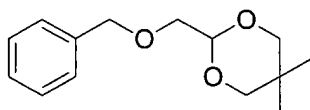
10 Exemplo 1 - sal de sódio de 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 8



(1a) 2-((benzilóxi)metil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano

Fórmula 9

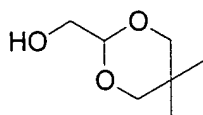


15 A uma mistura de benziloxiacetaldeído (5 g, 33,3 mmol), 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (4,16 g, 40 mmol) e tolueno (70 ml), adicionou-se monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (287 mg, 1,51 mmol) e isto foi refluxado durante 4 horas enquanto se removia a água com o aparelho de Dean-Stark. Após a mistura de reação ter resfriado à temperatura ambiente, adicionou-se trietilamina (4 ml) à mistura de reação e o solvente foi removido
20 por meio de evaporação. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 200 g, solvente de eluição: acetato de etila/heptano = 1/9) para se obter o composto titular (7,6 g, rendimento: 96,6 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,73(3H, s), 1,19(3H, s), 3,46(2H, d, $J=10\text{Hz}$), 3,55(2H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,64(2H, d, $J=10\text{Hz}$), 4,60(2H, s), 4,66(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7,26-7,35(5H, m).

(1b) (5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metanol

5 Fórmula 10

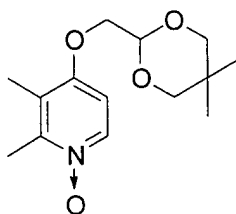


O 2-((benzilóxi)metil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (7,6 g, 32,2 mmol) obtido por meio da etapa (1a) foi misturado com hidróxido de paládio a 20 % (700 mg) e acetato de etila (70 ml). A mistura foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio de um dia para o outro. A mistura de reação foi deixada descansar durante mais 5 dias na mesma atmosfera de hidrogênio. O vaso de reação foi purgado com nitrogênio, o catalisador foi removido por filtração, e o solvente foi removido por destilação para se obter o composto titular (4 g, rendimento: 85 %) como um sólido branco.

15 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,75(3H, s), 1,20(3H, s), 1,88-1,95(1H, br), 3,47(2H, d, $J=10\text{Hz}$), 3,63-3,66(4H, m), 4,54(1H, t, $J=4\text{Hz}$).

(1c) 4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-óxido

Fórmula 11



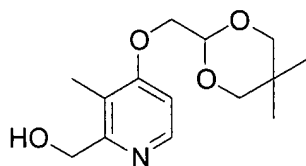
20 O (5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metanol (2g, 13,7 mmol) obtido na etapa (1b) foi misturado com hidreto de sódio em óleo (822 mg, 20,6 mmol) sendo que o teor foi considerado como de 60 %) e sulfóxido de dimetila (20 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura de reação adicionou-se 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (2,16 g,

13,7 mmol) e isto foi agitado a 50°C de um dia para o outro, e deixado descansar adicionalmente durante um dia à temperatura ambiente. Após ser ter removido por destilação o sulfóxido de dimetila, adicionou-se metanol e NH sílica-gel ao resíduo e, depois, o metanol foi removido por destilação. A
 5 mistura da mistura de reação e NH sílica-gel foi purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 200 g, solvente de eluição: acetato de etila/heptano=1/1 a 4/1→metanol/acetato de etila=1/9) para se obter o composto titular (3,1 g, rendimento: 84,6 %) como um óleo amarelo claro.

10 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 0,70(3H, s), 1,12(3H, s), 2,12(3H, s), 2,34(3H, s), 3,49(2H, d, J=11Hz), 3,59(2H, d, J=11Hz), 4,06(2H, d, J=4Hz), 4,82(1H, t, J=4Hz), 6,96(1H, d, J=7Hz), 8,05(1H, d, J=7Hz).

(1d) 4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol

15 Fórmula 12



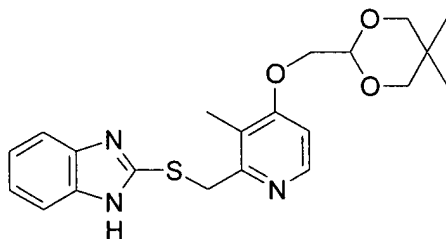
O 4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-2,3-dimetilpiridina
 1-óxido (3,1 g, 11,6 mmol) obtido por meio da etapa (1c) foi misturado com anidrido acético (9,87 ml, 104 mmol). Após a mistura ter sido agitada a 85°C durante 45 minutos, removeu-se o anidrido acético. O resíduo foi dissolvido
 20 em metanol (40 ml) e adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (5,1 ml, 25,5 mmol) à mistura enquanto se resfriava sobre gelo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Metanol foi removido por destilação e adicionou-se água gelada ao resíduo, que então foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução salina
 25 saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após o solvente ter sido removido por destilação, a mistura resultante foi purificada por meio de

cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 120 g, solvente de eluição: acetato de etila/heptano=1/4 a 4/1) para se obter o composto titular (1,23 g, rendimento: 39,7 %) como um óleo amarelo claro.

5 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,77(3H, s), 1,23(3H, s), 2,07(3H, s), 3,52(2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3,69(2H, d, $J=12\text{Hz}$), 4,12(2H, d, $J=4\text{Hz}$), 4,65(2H, s), 4,85(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 6,73(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,30(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

(1e) 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 13



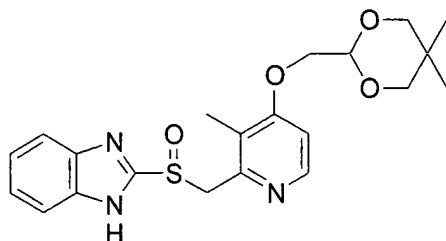
10 O (4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol (500 mg, 1,87 mmol) obtido por meio da etapa (1d) foi misturado com trietilamina (1,04 ml, 7,48 mmol) e tetraidrofurano (15 ml). Esta mistura foi resfriada a -19°C e adicionou-se a isto cloreto de metanossulfonila (217 μl , 2,81 mmol) e, depois, agitado a -19°C durante 30 minutos. Nas mesmas
15 condições, adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol (309 mg, 2,06 mmol) à mistura de reação. Após a mistura de reação ter sido agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, adicionou-se à mistura metanol e NH sílica-gel, e, então, o solvente foi removido por destilação. A mistura da mistura de reação e NH sílica-gel foi purificada por meio de cromatografia de coluna em
20 sílica-gel (sílica-gel: 80 g, solvente de eluição: acetato de etila/heptano=1/1 a 4/1→metanol/acetato de etila=1/9) para se obter o composto titular (599 mg, rendimento: 80,2 %) como uma espuma vermelha clara.

25 RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 0,71(3H, s), 1,13(3H, s), 2,21(3H, s), 3,50(2H, d, $J=11\text{Hz}$), 3,59(2H, d, $J=11\text{Hz}$), 4,09(2H, d, $J=4\text{Hz}$), 4,69(2H, s), 4,84(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 6,98(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,11(2H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$),

7,36-7,51(2H, br), 8,22(1H, d, J=6Hz).

(1f) 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 14



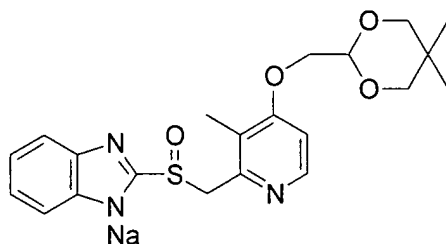
5 O 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (599 mg, 1,5 mmol) obtido por meio da etapa (1e) foi misturado com metanol (5 ml) e tolueno (15 ml), e a mistura foi resfriada a -50°C. Ácido 3-cloroperbenzóico (358 mg, 1,35 mmol, sendo que o teor foi considerado como de 65 %) dissolvido em uma mistura de solventes
10 de metanol e tolueno foi adicionado à mistura lentamente, por gotejamento, e isto foi agitado a -47°C a -70°C durante 3 horas. Adicionou-se à mistura de reação uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, sendo que a mistura de reação foi então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução salina saturada, secada sobre carbonato
15 de potássio, e o solvente foi removido por destilação. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 40 g, solvente de eluição: diclorometano/heptano=7/3→ metanol/diclorometano=3/97 a 1/9). Ao produto obtido adicionou-se heptano (20 ml) e éter de dietila (2 ml), o precipitado foi obtido por meio de filtração. Desta maneira, o composto titular
20 (475 mg, rendimento: 76,2 %) foi obtido como um sólido laranja claro.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 0,71(3H, s), 1,12(3H, s), 2,14(3H, s), 3,49(2H, d, J=11Hz), 3,59(2H, d, J=11Hz), 4,09(2H, d, J=4Hz), 4,70(1H, d, J=13Hz), 4,78(1H, d, J=13Hz), 4,84(1H, t, J=4Hz), 6,98(1H, d, J=6Hz), 7,25-7,32(2H, m), 7,60-7,66(2H, m), 8,20(1H, d, J=6Hz).

25 (1g) sal de sódio de 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-

il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 15

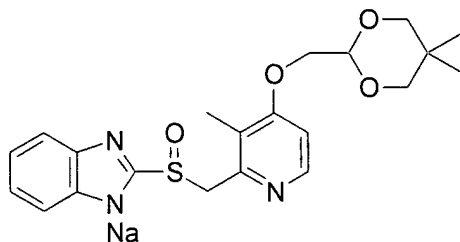


O 2-((((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (475 mg, 1,14 mmol) obtido por meio da
 5 etapa (1f) foi misturado com etanol (15 ml). Adicionou-se à mistura uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (1,14 ml, 1,14 mmol) e o solvente foi removido por destilação. Adicionou-se etanol ao resíduo, isto foi dissolvido e removido por destilação. Esta operação foi repetida duas vezes. Adicionou-se éter de dietila ao resíduo e a mistura resultante foi tratada com
 10 ultrassom. O precipitado foi obtido por meio de filtração e secado por meio de aspiração para se obter o composto titular (445 mg, rendimento: 89,2 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,70(3H, s), 1,13(3H, s), 2,18(3H, s), 3,50(2H, d, J=11Hz), 3,59(2H, d, J=11Hz), 4,08(2H, d, J=4Hz),
 15 4,39(1H, d, J=13Hz), 4,76(1H, d, J=13Hz), 4,84(1H, t, J=4Hz), 6,85(2H, dd, J=3, 6Hz), 6,95(1H, d, J=6Hz), 7,43(2H, dd, J=3, 6Hz), 8,27(1H, d, J=6Hz).

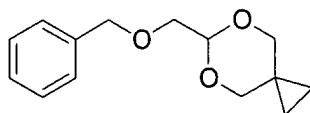
Exemplo 2 - sal de sódio de 2-((((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 16



20 (2a) 6-((benzilóxi)metil)-5,7-dioxaspiro[2,5]octano

Fórmula 17



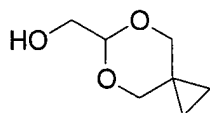
Uma mistura de benziloxiacetaldeído (5 g, 33,3 mmol), 1,1-bis(hidroximetil)ciclopropano (4,08 g, 40 mmol), monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (287 mg, 1,51 mmol) e tolueno (70 ml) foi refluxada durante 2 horas enquanto se removia a água com o aparelho de Dean-Stark.

5 Após a mistura de reação ter resfriado à temperatura ambiente, adicionou-se trietilamina (4 ml) à mistura de reação e o solvente foi removido por destilação. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 200 g, solvente de eluição: acetato de etila/heptano=5/95 a 1/9) para se obter o composto titular (6,1 g, rendimento: 78,2 %) como um
10 óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,31-0,35(2H, m), 0,67-0,71(2H, m), 3,26(2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3,57(2H, d, $J=4\text{Hz}$), 4,14(2H, d, $J=12\text{Hz}$), 4,60(2H, s), 4,82(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7,27-7,34(5H, m).

(2b) 5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetanol

15 Fórmula 18

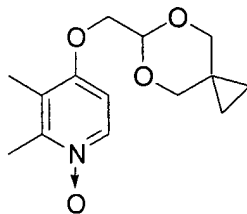


O 6-((benzilóxi)metil)-5,7-dioxaspiro[2,5]octano (6,1 g, 26 mmol) obtido por meio da etapa (2a) foi misturado com hidróxido de paládio a 20 % (800 mg) e acetato de etila (70 ml) e a mistura foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio durante 24 horas. O vaso de reação foi purgado com
20 nitrogênio e o catalisador foi removido por filtração e, então, o solvente foi removido por destilação para se obter o composto titular (3,7 g, rendimento: 98,7 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,33-0,37(2H, m), 0,68-0,72(2H, m), 3,28(2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3,68(2H, d, $J=4\text{Hz}$), 4,16(2H, d, $J=12\text{Hz}$),
25 4,73(1H, t, $J=4\text{Hz}$).

(2c) 4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-2,3-dimetilpiridina
1-óxido

Fórmula 19

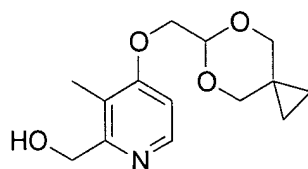


O 5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetanol (1,7 g, 11,8 mmol)
5 obtido por meio da etapa (2b) foi misturado com hidreto de sódio, em óleo
(708 mg, 17,7 mmol sendo que o teor foi considerado como de 60 %) e
sulfóxido de dimetila (20 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente
durante 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se 4-cloro-2,3-
dimetilpiridina 1-óxido (1,86 g, 11,8 mmol) e isto foi agitado a 50°C de um
10 dia para o outro. Após o sulfóxido de dimetila ter sido removido por
destilação, adicionou-se metanol e NH sílica-gel ao resíduo e metanol foi
removido por destilação. A mistura da mistura de reação e NH sílica-gel foi
purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel:
200 g, solvente de eluição: acetato de etila/heptano=1/1 a
15 4/1→metanol/acetato de etila=1/9 a 1/4) para se obter o composto titular (1,8
g, rendimento: 57,5 %) como um óleo vermelho.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)δppm; 0,36-0,40(2H, m), 0,69-
0,74(2H, m), 2,22(3H, s), 2,53(3H, s), 3,30(2H, d, J=12Hz), 4,11(2H, d,
J=4Hz), 4,19(2H, d, J=12Hz), 5,00(1H, t, J=4Hz), 6,68(1H, d, J=7Hz),
20 8,13(1H, d, J=7Hz).

(2d) (4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-
il)metanol

Fórmula 20

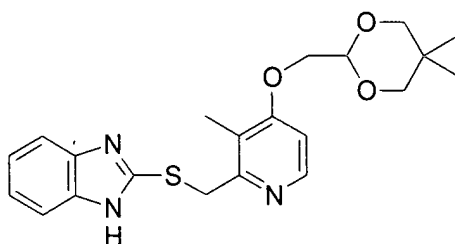


O 4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-
 óxido (1,8 g, 6,78 mmol) obtido por meio da etapa (2c) foi misturado com
 anidrido acético (5,77 ml, 61 mmol). A mistura foi agitada a 85°C durante 45
 minutos e, então, o anidrido acético foi removido por destilação. O resíduo foi
 5 resfriado sobre gelo e dissolvido em metanol. A isto adicionou-se uma
 solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (2,98 ml, 14,9 mmol) sob
 resfriamento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante
 2 horas. Metanol foi removido por destilação e água ao resíduo, que então foi
 extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução
 10 salina saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, em seguida, o
 solvente foi removido por destilação. Purificação foi realizada por meio de
 cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 100 g, solvente de eluição:
 acetato de etila/heptano=1/4 a 4/1). Ao produto purificado adicionou-se
 heptano (15 ml) e a mistura foi refluxada. Após confirmar-se que a solução
 15 atingiu um estado homogêneo, ela foi resfriada gradualmente. O produto
 precipitado foi obtido por meio de filtração. Desta maneira, o composto titular
 (520 mg, rendimento: 28,9 %) foi obtido como um sólido branco.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)δppm; 0,36-0,40(2H, m), 0,70-
 0,74(2H, m), 2,07(3H, s), 3,30(2H, d, J=11Hz), 4,14(2H, d, J=4Hz), 4,20(2H,
 20 d, J=11Hz), 4,64(2H, s), 4,86(1H, br s), 5,02(1H, t, J=4Hz), 6,73(1H, d,
 J=6Hz), 8,29(1H, d, J=6Hz).

(2e) 2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-
 2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 21



25 O (4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-

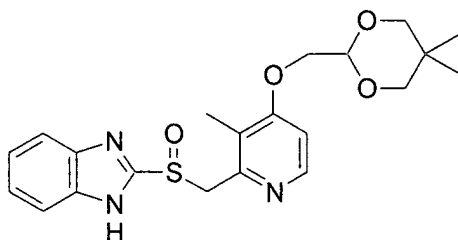
il)metanol (520 mg, 1,96 mmol) obtido na etapa (2d) foi misturado com trietilamina (1,09 ml, 7,84 mmol) e tetraidrofurano (10 ml) e a mistura resultante foi resfriada a -19°C. Adicionou-se cloreto de metanossulfonila (228 µl, 2,94 mmol) à mistura, que foi agitada a -19°C durante 30 minutos.

5 Nas mesmas condições, adicionou-se à mistura 2-mercaptobenzimidazol (324 mg, 2,16 mmol) à mistura de reação. Após a mistura de reação ter sido agitada à temperatura ambiente durante 2 dias, metanol e NH sílica-gel, e o solvente foi removido por destilação. A mistura da mistura de reação e NH sílica-gel foi purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel
10 (sílica-gel: 80 g, solvente de eluição: acetato de etila/heptano=4/6 a 7/3→metanol/acetato de etila=1/9) para se obter o composto titular (629 mg, rendimento: 80,7 %) como uma espuma incolor.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 0,31-0,36(2H, m), 0,56-0,61(2H, m), 2,21(3H, s), 3,26(2H, d, J=12Hz), 4,10-4,13(4H, m), 4,69(2H, s), 5,02(1H, t, J=5Hz), 6,99(1H, d, J=6Hz), 7,11(2H, dd, J=3, 6Hz), 7,39-7,49(2H, br), 8,23(1H, d, J=6Hz).

(2f) 2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 22



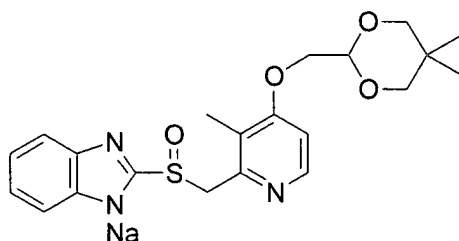
20 O 2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (629 mg, 1,58 mmol) obtido por meio da etapa (2e) foi misturado com metanol (5 ml) e tolueno (15 ml) e a mistura foi resfriada a -50°C. Em seguida adicionou-se ácido 3-cloroperbenzóico (378 mg, 1,42 mmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) dissolvido
25 em uma mistura de solventes de metanol e tolueno foi adicionada lentamente

à mistura, e agitada a de -47°C a -70°C durante 4 horas. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio à mistura de reação, que então foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução salina saturada, secada sobre carbonato de potássio, e o solvente foi removido por destilação. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 40 g, solvente de eluição: diclorometano/heptano=7/3→ metanol/diclorometano=3/97 a 1/9) para se obter o composto titular (623 mg, rendimento: 95,4 %) como uma espuma incolor.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 0,31-0,36(2H, m), 0,56-0,61(2H, m), 2,14(3H, s), 3,26(2H, d, J=11Hz), 4,11-4,13(4H, m), 4,70(1H, d, J=14Hz), 4,79(1H, d, J=14Hz), 5,02(1H, t, J=4Hz), 6,99(1H, d, J=6Hz), 7,29(2H, dd, J=3, 6Hz), 7,59-7,67(2H, br), 8,21(1H, d, J=6Hz).

(2g) sal de sódio de 2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 23



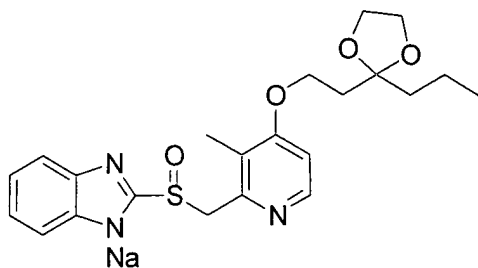
O 2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (623 mg, 1,51 mmol) obtido na etapa (2f) foi misturado com etanol (15 ml). Adicionou-se à mistura, uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (1,51 ml, 1,51 mmol) e o solvente foi removido por destilação. Adicionou-se etanol ao resíduo e isto foi removido por destilação. Esta operação foi repetida duas vezes. Adicionou-se éter de dietila ao resíduo e a mistura resultante foi tratada com ultrassom. O precipitado foi obtido por meio de filtração e secado por meio de aspiração para se obter o composto titular (553 mg, rendimento: 84,1 %) como um

sólido branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,31-0,35(2H, m), 0,57-0,61(2H, m), 2,19(3H, s), 3,26(2H, d, $J=11\text{Hz}$), 4,10(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 4,12(2H, d, $J=11\text{Hz}$), 4,37(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4,82(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 5,02(1H, t, $J=5\text{Hz}$),
5 6,84(2H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 6,95(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,42(2H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 8,27(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

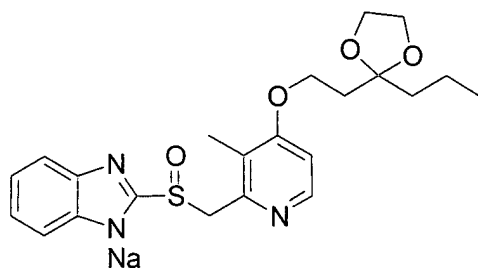
Exemplo 3 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 24



10 (3a) (2-propil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de etila

Fórmula 25



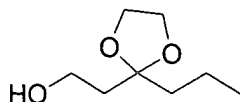
Uma mistura de 3-oxoexanoato de etila (5 g, 31,6 mmol), etileno glicol (3,92 g, 63,2 mmol) e ortoformiato de trietila (4,68 g, 31,6 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (544 mg, 2,86 mmol) foi
15 agitada à temperatura ambiente durante 29 horas e 10 minutos. À mistura de reação, adicionou-se água e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução salina saturada, secada sobre sulfato de magnésio, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (6,2 g, 97 %) como um óleo incolor.

20 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,27(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,39-1,48(2H, m), 1,78(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2,64(2H, s), 3,94-

4,02(4H, m), 4,15(2H, q, J=7H).

(3b) 2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etanol

Fórmula 26

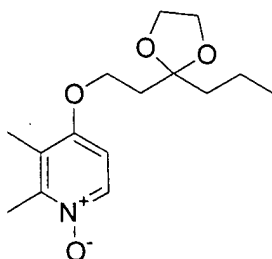


A uma suspensão de tetraidrofurano (100 ml) de hidreto de
 5 lítio alumínio (1,17 g, 30,7 mmol), adicionou-se uma solução em
 tetraidrofurano (20 ml) de (2-propil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de etila (6,2 g,
 30,7 mmol) obtido na etapa (3a) sob resfriamento com gelo. A mistura foi
 agitada durante 30 minutos sob resfriamento com gelo, adicionando-se
 sequencialmente água (1,17 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio
 10 a 15 % (1,17 ml) e água (3,51 ml) e isto foi agitado durante 10 minutos.
 Adicionou-se sulfato de sódio à mistura, isto foi agitado e submetido a
 filtração com sílica-gel. O filtrado foi concentrada sob pressão reduzida e o
 resíduo foi dissolvido em uma mistura de solução contendo n-heptano/acetato
 de etila numa relação de 2:1 e submetida a cromatografia de coluna em sílica-
 15 gel (solvente de eluição: n-heptano/acetato de etila=2/1) para se obter o
 composto titular (3,82 g, 77,7 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,93(3H, t, J=8Hz), 1,33-
 1,43(2H, m), 1,60-1,65(2H,m), 1,92(2H, t, J=6Hz), 2,83(1H, t, J=6Hz),
 3,74(2H, q, J=6Hz), 3,95-4,03(4H, m).

20 (3c) 2,3-dimetil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridina
 1-óxido

Fórmula 27



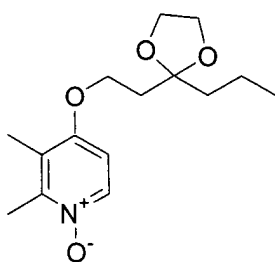
A uma solução de sulfóxido de dimetila (22,5 ml) do 2-(2-

propil-1,3-dioxolan-2-il)etanol (1,5 g, 9,35 mmol) obtido na etapa (3b), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (561 mg, 14 mmol sendo que o teor foi considerado como de 60 %) e 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (1,33 g, 8,42 mmol) em um fluxo de nitrogênio e isto foi agitado a 60°C durante 2 horas. A mistura foi deixada descansar à temperatura ambiente durante 3 dias e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em tetraidrofurano. Adicionou-se NH sílica-gel à mistura resultante, que então foi concentrada e submetida a cromatografia de coluna em sílica-gel NH (solvente de eluição: n-heptano/acetato de etila/metanol=1/1/0→0/1/0→0/10/1) para se obter o composto titular (1,53 g, rendimento: 58,2 %) como um óleo castanho claro.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,94(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,38-1,49(2H, m), 1,62-1,67(2H,m), 2,14-2,20(2H, m), 2,19(3H, s), 2,53(3H, s), 3,92-4,01(4H, m), 4,10(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6,64(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8,13(1H, d, $J=7\text{Hz}$).

(3d) acetato de (3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metila

Fórmula 28

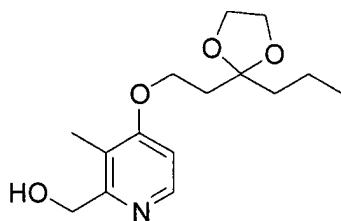


O 2,3-dimetil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridina 1-óxido (1,53 g, 5,44 mmol) obtido na etapa (3c) foi misturado com anidrido acético (30 ml) e a mistura foi agitada a 80°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e, depois, submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: n-heptano/acetato de etila=1/1) para se obter o composto titular (1,19 g, 67,6 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,94(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,39-1,49(2H, m), 1,64-1,69(2H,m), 2,12(3H, s), 2,16-2,20(2H, m), 2,18(3H, s), 3,93-4,00(4H, m), 4,12(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5,20(2H,s), 6,73(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,31(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

5 (3e) (3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metanol

Fórmula 29

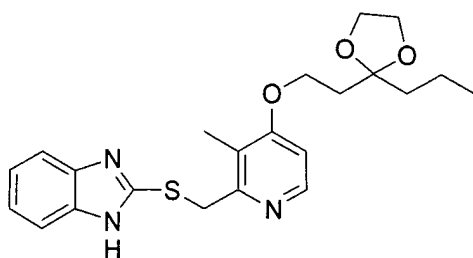


O acetato de(3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metila (1,19 g, 3,68 mmol) obtido na etapa (3d) foi
 10 misturado com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (5 ml) e metanol (10 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em tetraidrofurano e adicionou-se sulfato de sódio à suspensão, e filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em
 15 uma mistura de solução contendo heptano e acetato de etila numa relação de 2:1 e submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: n-heptano/acetato de etila=2/1) para se obter o composto titular (0,88 g, 85 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,94(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,39-
 20 1,49(2H, m), 1,64-1,69(2H,m), 2,03(3H, s), 2,18(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,93-4,01(4H, m), 4,14(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,65(2H, s), 4,89(1H, br s), 6,73(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,29(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

(3f) 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

25 Fórmula 30

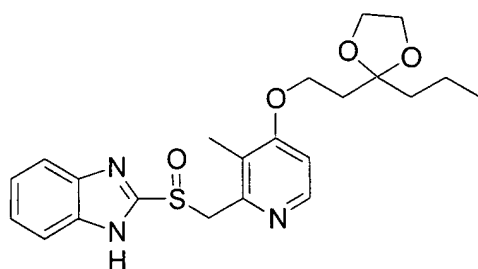


O (3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il) metanol (450 mg, 1,6 mmol) obtido na etapa (3e) foi misturado com tetraidrofurano (10 ml). A mistura foi resfriada sobre gelo em uma atmosfera de nitrogênio. A isto adicionou-se trietilamina (0,446 ml, 3,2 mmol), e cloreto de metanossulfonila (0,186 ml, 2,4 mmol) e isto foi agitado durante 50 minutos sob resfriamento com gelo. À mistura de reação adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol (240 mg, 1,6 mmol) e isto foi agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação adicionou-se uma solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e isto foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução salina saturada, secada sobre sulfato de magnésio, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila. Após adição de sílica-gel à solução, a solução foi concentrada. O resíduo seco foi submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: n-heptano/acetato de etila=1/1→0/1) para se obter o composto titular (528 mg, 79,8 %) como um óleo viscoso incolor.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,94(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,39-1,50(2H, m), 1,63-1,68(2H, m), 2,20(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,26(3H, s), 3,93-4,01(4H, m), 4,16(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,37(2H, s), 6,78(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,16-7,20(2H, m), 7,50-7,59(2H, m), 8,35(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

(3g) 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il) metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 31

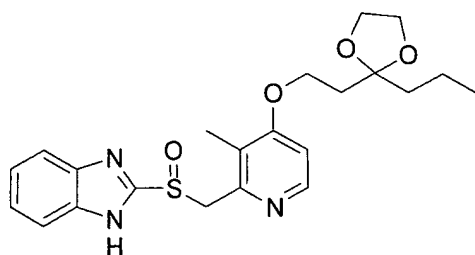


O 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (482 mg, 1,17 mmol) obtido na etapa (3f) foi dissolvido em uma mistura de solventes de tolueno (30 ml) e metanol (3 ml). A mistura foi resfriada em uma atmosfera de nitrogênio. A esta mistura
 5 adicionou-se uma solução de metanol (1,3 ml) de ácido 3-cloroperbenzóico (311 mg, 1,17 mmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) a uma temperatura interna abaixo de -70°C e isto foi agitado abaixo de -60°C durante 2 horas. À mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e acetato de etila. A camada orgânica foi
 10 separada e lavada com uma solução salina saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel usando-se NH sílica-gel (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol=1/0→100/1→100/5) para se obter o composto titular (323
 15 mg, rendimento: 64,3 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆); 0,85(3H, t, J=7Hz), 1,28-1,39(2H, m), 1,55-1,60(2H,m), 2,04(2H, t, J=7Hz), 2,10(3H, s), 3,89-3,90(4H, m), 4,08(2H, t, J=7Hz), 4,68(1H, d, J=13Hz), 4,77(1H, d, J=13Hz), 6,95(1H, d, J=6Hz), 7,26-7,32(2H, m), 7,59-7,67(2H, m), 8,20(1H, d, J=6Hz).

20 (3h) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 32

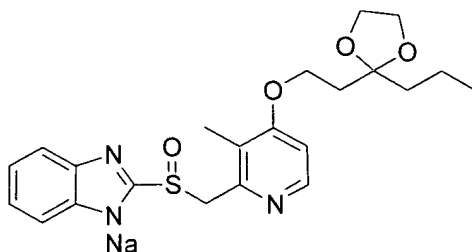


O 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (323 mg, 0,752 mmol) obtido na etapa (3g) foi misturado com etanol (15 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (0,752 ml, 0,752 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. O solvente foi removido por destilação e o resíduo resultante foi dissolvido em etanol e o solvente foi novamente removido por destilação. Adicionou-se éter de dietila-etanol-n-heptano ao resíduo e isto foi agitado à temperatura ambiente e, em seguida, filtrado para se obter um sólido. Desta maneira, o composto titular (315 mg, 92,8 %) foi obtido como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6); 0,85(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,29-1,39(2H, m), 1,56-1,63(2H, m), 2,05(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,15(3H, s), 3,83-3,91(4H, m), 4,07(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,40(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4,76(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 6,84-6,90(2H, m), 6,92(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,41-7,47(2H, m), 8,25(1H, d, $J=5\text{Hz}$).

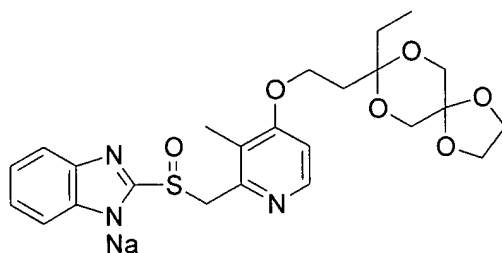
Exemplo 4 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol.

Fórmula 33



(4a) 1,3-bis(benzilóxi)acetona

Fórmula 34

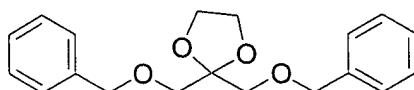


A uma solução em diclorometano (200 ml) de 1,3 dibenzilóxi-2-propanol (52 g, 191 mmol), trietilamina (130 ml, 933 mmol), e sulfóxido de dimetila (65 ml, 916 mmol), adicionou-se complexo piridina trióxido de enxofre (131 g, 823 mmol) a 0°C e isto foi agitado a 0°C à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se à mistura, água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 2N, água e uma solução salina aquosa, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada. Como um resultado, o composto titular (52,01 g, rendimento quantitativo) foi obtido como um óleo castanho.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 4,26(4H, s), 4,49(4H, s), 7,25-7,38(10H, m).

(4b) 2,2-bis((benzilóxi)metil)-1,3-dioxolano

Fórmula 35

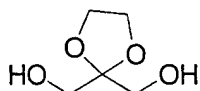


A 1,3-bis(benzilóxi)acetona (30 g, 111 mmol) obtida na etapa (4a) foi misturada com etileno glicol (64 ml, 1,148 mmol) e ortoformiato de trietila (19 ml, 114 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (591 mg, 3,11 mmol). A mistura foi agitada a 50°C durante 14 horas. À mistura adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução salina, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0-4/1) e frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (28,46 g, rendimento: 81,6 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3,45(4H, s), 3,88(4H, s), 4,50(4H, s), 7,22-7,35(10H, m).

(4c) 1,3-dioxolan-2,2-diildimetanol

Fórmula 36

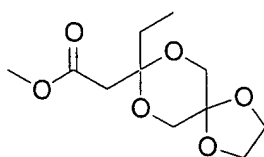


- 5 A uma solução de acetato de etila (300 ml) do 2,2-bis((benzilóxi)metil)-1,3-dioxolano (28,5 g, 90,7 mmol) obtido na etapa (4b), adicionou-se hidróxido de paládio (20 % em peso de Pd (base seca) sobre carbono, úmido (água, no max. de 50 %)) (2,5 g) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 39 horas em uma atmosfera de hidrogênio.
- 10 Após a mistura de reação ser purgada com nitrogênio, um catalisador foi removido por filtração da mistura de reação e lavado com acetato de etila. O filtrado foi concentrado. Ao resíduo obtido, adicionou-se acetato de etila (300 ml) e hidróxido de paládio (20 % em peso de Pd (base seca) em carbono, úmido (água, no max. de 50 %)) (2,5 g) e isto foi agitado à temperatura
- 15 ambiente durante 26 horas em uma atmosfera de hidrogênio. Após a mistura de reação ser purgada com nitrogênio, um catalisador foi removido por filtração e lavado com acetato de etila. O filtrado foi concentrado para se obter o composto titular (11,97 g, rendimento: 98,4 %) como um óleo incolor.

- 20 RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3,32(4H, d, J=6Hz), 3,85(4H, s), 4,63(2H, t, J=6Hz).

(4d) (8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)acetato de metila

Fórmula 37



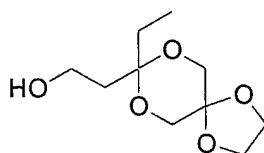
- O 1,3-dioxolan-2,2-diildimetanol (4 g, 29,8 mmol), que foi obtido em outro momento da mesma maneira descrita na etapa (4a)-(4c), foi
- 25 misturado com propionilacetato de metila (5,6 ml, 44,6 mmol) e ortoformiato

de trietila (5,2 ml, 31,3 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (163 mg, 0,856 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionou-se à mistura uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água duas vezes e com uma solução salina aquosa, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0-3/1-1/1) e uma fração ou frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (2,63 g, rendimento: 35,8 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,84(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,75(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,76(2H, s), 3,56(3H, s), 3,58(2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3,68(2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3,80-3,89(4H, m).

(4e) 2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etanol

Fórmula 38



A uma solução em THF (40 ml) do (8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)acetato de metila (2,63 g, 10,7 mmol) obtido na etapa (4d), hidreto de lítio alumínio (487 mg, 12,8 mmol) adicionou-se, a 0°C, e agitou-se a de 0°C à temperatura ambiente durante 4 horas. Adicionou-se água (0,5 ml), uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N (0,5 ml), água (1,5 ml) seqüencialmente para terminar a reação.

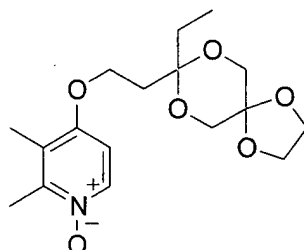
Em seguida, adicionou-se sulfato de sódio anidro e celite à mistura, a mistura resultante foi filtrada através de um filtro de vidro, e lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado para se obter o composto titular (2,34 g, rendimento quantitativo) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,79(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,62(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,81(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3,41(2H, dt, $J=6, 8\text{Hz}$), 3,57(4H, s),

3,83(4H, s), 4,29(1H, t, J=6Hz).

(4f) 4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-óxido

Fórmula 39

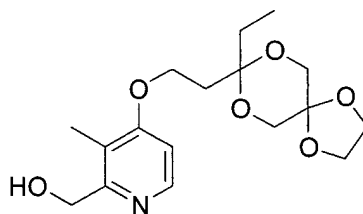


5 A uma solução em sulfóxido de dimetila (20 ml) de 2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etanol (1,34 g, 6,14 mmol) obtido na etapa (4e), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (295 mg, 7,37 mmol sendo que o teor foi considerado como de 60 %) à temperatura ambiente, em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 30 minutos nas
10 mesmas condições. À mistura de reação, adicionou-se 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (1,06 g, 6,75 mmol) à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 5,5 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: heptano, gradiente de acetato de etila/metanol=1/0-4/1) e uma fração ou frações desejadas foram
15 concentradas para se obter o composto titular (948 mg, rendimento: 45,5 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 0,83(3H, t, J=7Hz), 1,73(2H, q, J=7Hz), 2,09(3H, s), 2,12(2H, t, J=6Hz), 2,32(3H, s), 3,62(4H, s),
20 3,80-3,88(4H, m), 4,06(2H, t, J=6Hz), 6,89(1H, d, J=8Hz), 8,05(1H, d, J=8Hz).

(4g) (4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol

Fórmula 40

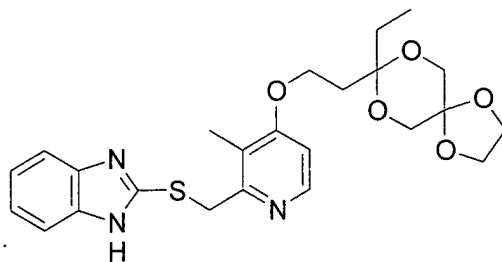


O 4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (947 mg, 2,79 mmol) obtido na etapa (4f) foi misturado com anidrido acético (10 ml). Adicionou-se à mistura, trietilamina (0,6 ml, 4,3 mmol) e isto foi agitado a 50°C durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e adicionou-se metanol (10 ml) ao resíduo e, em seguida, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (7 ml) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se à mistura, uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (7 ml) e o pH da solução resultante foi ajustado em cerca de 10. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N, água, e uma solução salina, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol=1/0-4/1) e uma fração ou frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (564 mg, rendimento: 59,6 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,84(3H, t, J=7Hz), 1,74(2H, q, J=7Hz), 2,08(3H, s), 2,14(2H, t, J=6Hz), 3,63(4H, s), 3,78-3,89(4H, m), 4,08(2H, t, J=6Hz), 4,50(2H, d, J=6Hz), 4,96(1H, t, J=6Hz), 6,90(1H, d, J=6Hz), 8,20(1H, d, J=6Hz).

(4h) 2-(((4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 41

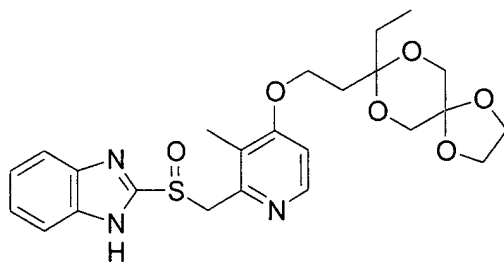


A uma solução em THF (10 ml) do (4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol (560 mg, 1,65 mmol) obtido na etapa (4g), adicionou-se trietilamina (0,48 ml, 3,44 mmol) à temperatura ambiente e, em seguida, adicionou-se cloreto de metanossulfonila (0,19 ml, 2,45 mmol) enquanto se resfriava em um banho salgado de gelo e isto foi agitado nas mesmas condições durante 30 minutos. Após o banho salgado de gelo ter sido removido, adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol (248 mg, 1,65 mmol) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 22 horas. Após a mistura de reação ter sido concentrada, adicionou-se NH sílica-gel ao resíduo e isto foi secado. A substância bruta foi purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0, 1/1-0/1) e uma fração ou frações desejadas foram concentradas. O produto espumoso obtido foi dissolvido em clorofórmio e adicionou-se a isto éter de dietila. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração para se obter o composto titular (410 mg, rendimento: 52,7 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,84(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,75(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,15(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,18(3H, s), 3,63(4H, s), 3,80-3,90(4H, m), 4,09(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4,67(2H, s), 6,93(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,07-7,13(2H, m), 7,35-7,51(2H, m), 8,22(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 12,60(1H, br s).

(4i) 2-(((4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

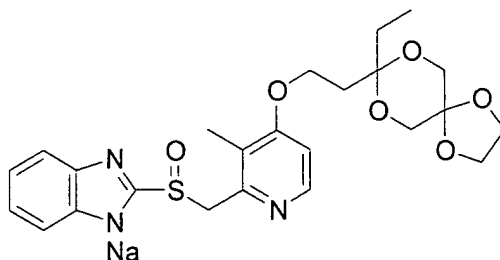
Fórmula 42



A uma solução de tolueno (10,8 ml) e metanol (1,2 ml) do 2-(((4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (380 mg, 0,81 mmol) obtido na etapa (4h), adicionou-se por gotejamento uma solução de tolueno (2,7 ml) e metanol (0,3 ml) de ácido 3-cloroperbenzóico (192 mg, 0,73 mmol) sendo que o teor foi considerado como de 65 %) a -70 a -60°C durante 10 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante uma hora nas mesmas condições. A reação foi terminada por meio de adição de solução aquosa saturada (15 ml) de hidrogeno carbonato de sódio à mesma temperatura. A mistura foi extraída com clorofórmio (50 ml) duas vezes e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: solvente de eluição: gradiente acetato de etila/metanol=1/0-4/1) e frações desejadas foram concentradas. O produto espumoso obtido foi reprecipitado com clorofórmio e éter de dietila e filtrado. A operação foi repetida quatro vezes e o sólido obtido foi lavado com éter de dietila e então secado para se obter o composto titular (188 mg, 47,9 % de rendimento) como um sólido branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,83(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,74(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,10(3H, s), 2,14(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,63(4H, s), 3,79-3,90(4H, m), 4,09(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4,68(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4,77(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 6,93(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,23-7,32(2H, m), 7,54-7,68(2H, m), 8,20(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

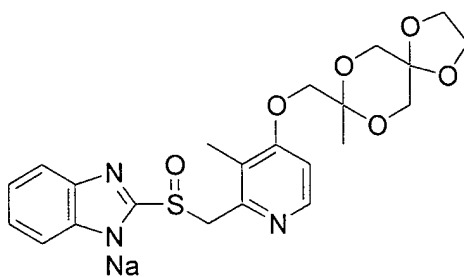
(4j) sal de sódio de 2-(((4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 43

A uma solução de etanol (2 ml) do 2-(((4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (188 mg, 0,39 mmol) obtido na etapa (4i), adicionou-se uma
 5 solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (386 µl, 0,39 mmol) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 10 minutos, e depois concentrada. Adicionou-se metanol ao resíduo e realizou-se a concentração. Após isto a operação foi repetida, adicionou-se éter de dietila ao resíduo e a suspensão obtida foi deixada descansar. Após o sobrenadante líquido ter sido removido,
 10 o resíduo foi secado com uma bomba de vácuo para se obter o composto titular (190 mg, 96,6 % de rendimento) como um sólido branco.

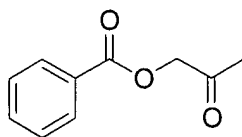
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 0,84(3H, t, J=8Hz), 1,75(2H, q, J=8Hz), 2,09-2,20(5H, m), 3,63(4H, s), 3,80-3,90(4H, m), 4,08(2H, t, J=6Hz), 4,36(1H, d, J=13Hz), 4,79(1H, d, J=13Hz), 6,78-6,88(2H, m), 6,89(1H, d, J=5Hz), 7,36-7,46(2H, m), 8,26(1H, d, J=5Hz).
 15

Exemplo 5 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 44

(5a) benzoato de 2-oxopropila

Fórmula 45

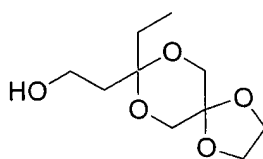


A uma solução em piridina (25 ml) e THF (10 ml) de hidroxiacetona (5g, 67,5 mmol), adicionou-se por gotejamento cloreto de benzoíla (12 ml, 103 mmol), a 0°C, em uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada durante 43 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se
 5 gelo à mistura de reação, que então foi diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 1N, água, e uma solução salina, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/ acetato de etila=1/0-1/1). Frações desejadas
 10 foram concentradas para se obter o composto titular (10,56 g, 87,8 % de rendimento) como um óleo amarelo claro.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 2,14(3H, s), 5,01(2H, s), 7,51-7,58(2H, m), 7,65-7,70(1H, m), 7,95-8,00(2H, m).

(5b) benzoato de (8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metila
 15 il)metila

Fórmula 46



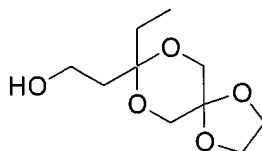
O benzoato de 2-oxopropila (4 g, 22,4 mmol) obtido na etapa (5a) foi misturado com 1,3-dioxolan-2,2-diildimetanol (3 g, 22,4 mmol) obtido na etapa (4c), ortoformiato de trietila (3,8 ml, 22,8 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (200 mg, 1,05 mmol). A mistura foi
 20 agitada à temperatura ambiente durante 13,5 horas. Adicionou-se à mistura, uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água duas vezes e com uma solução salina, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada. O produto bruto

obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0-1/1) e frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (1,92 g, 29,1 % de rendimento) como um óleo incolor.

5 RMN ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 1,41(3H, s), 3,64-3,76(4H, m), 3,80-3,88(4H, m), 4,33(2H, s), 7,50-7,57(2H, m), 7,64-7,70(1H, m), 7,92-8,00(2H, m).

(5c) (8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metanol

Fórmula 47



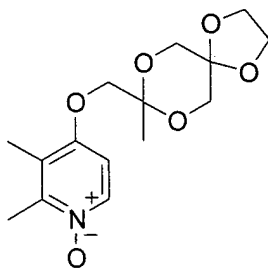
10 A uma solução em THF (10 ml) e metanol (5 ml) do benzoato de (8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metila (1,92 g, 6,52 mmol) obtido na etapa (5b), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (10 ml, 10 mmol) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação foi extraída com diclorometano (50 ml) quatro

15 vezes, secada sobre sulfato de sódio anidro, e, então, concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente heptano/acetato de etila=1/1-0/1) e frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (1,12 g, 90,0 % de rendimento) como um sólido branco.

20 RMN ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 1,24(3H, s), 3,33(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,60(4H, s), 3,80-3,85(4H, m), 4,81(1H, t, $J=6\text{Hz}$).

(5d) 2,3-dimetil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridina 1-óxido

Fórmula 48

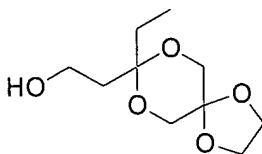


A uma solução de sulfóxido de dimetila (15 ml) do (8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metanol (1,11 g, 5,82 mmol) obtido na etapa (5c), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (326 mg, 8,15 mmol sendo que o teor foi considerado como de 60 %), à temperatura ambiente, em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 30 minutos nas mesmas condições. À mistura de reação, adicionou-se 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (917 mg, 5,82 mmol), à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada a 70°C durante 4,5 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol=1/0-5/2) e frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (1,20 g, 66,1 % de rendimento) como um óleo castanho.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,42(3H, s), 2,12(3H, s), 2,33(3H, s), 3,65-3,75(4H, m), 3,85(4H, s), 4,07(2H, s), 7,00(1H, d, J=7Hz), 8,07(1H, d, J=7Hz).

(5e) (3-metil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridin-2-il)metanol

Fórmula 49



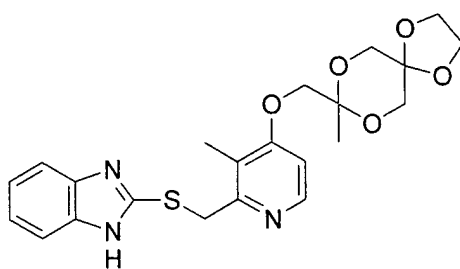
O 2,3-dimetil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridina 1-óxido (1,20 g, 3,84 mmol) obtido na etapa (5d) foi misturado com anidrido acético (10 ml). Adicionou-se à mistura, trietilamina (0,8 ml, 5,74 mmol) e a mistura foi agitada a 50°C durante 2 horas. A mistura

de reação foi concentrada e adicionou-se metanol (10 ml) ao resíduo. Em seguida, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (7 ml) à mistura, e agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura resultante, adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (7 ml) e o pH foi ajustado a cerca de 10. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N, água, e uma solução salina, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol=1/0-4/1) e uma fração ou frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (312 mg, 26,1 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,44(3H, s), 2,11(3H, s), 3,65-3,75(4H, m), 3,85(4H, s), 4,08(2H, s), 4,51(2H, d, J=5Hz), 4,97(1H, t, J=5Hz), 6,99(1H, d, J=6Hz), 8,20(1H, d, J=6Hz).

(5f) 2-(((3-metil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 50



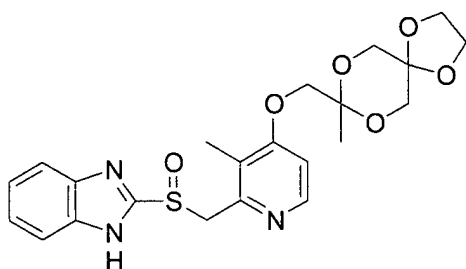
A uma solução em THF (7 ml) do (3-metil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridin-2-il)metanol (312 mg, 1,00 mmol) obtido na etapa (5e), trietilamina (0,30 ml, 2,15 mmol), à temperatura ambiente, e, em seguida, adicionou-se cloreto de metanossulfonila (0,12 ml, 1,55 mmol) sob resfriamento em um banho de sal e gelo e isto foi agitado durante 30 minutos nas mesmas condições. À mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e acetato de

etila. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. Camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água e uma solução salina, secadas sobre sulfato de sódio anidro, e concentradas. O resíduo obtido foi dissolvido em etanol (6 ml). À solução resultante adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol (150 mg, 1,00 mmol) e hidróxido de sódio (160 mg, 4,00 mmol) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 16,5 horas. Após a mistura de reação ter sido concentrada, adicionou-se NH sílica-gel ao resíduo e a mistura foi secada. O produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente heptano/acetato de etila=1/0, 1/1-0/1) e frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (377 mg, 85,0 % de rendimento) como uma espuma branca.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,43(3H, s), 2,21(3H, s), 3,66-3,76(4H, m), 3,85(4H, s), 4,09(2H, s), 4,68(2H, s), 7,02(1H, d, J=6Hz), 7,07-7,14(2H, m), 7,37-7,50(2H, m), 8,22(1H, d, J=6Hz), 12,59(1H, br s).

(5g) 2-(((3-metil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 51



A uma solução em tolueno (8,1 ml) e metanol (0,9 ml) do 2-(((3-metil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridin-2-

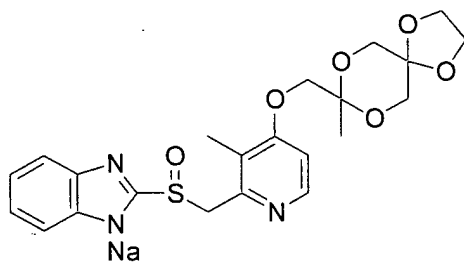
il)metil)tio)-1H-benzimidazol (372 mg, 0,84 mmol) obtido na etapa (5f), adicionou-se por gotejamento uma solução em tolueno (2,7 ml) e metanol (0,3 ml) de ácido 3-cloroperbenzóico (200 mg, 0,76 mmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) a -55°C a -50°C durante 10 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada a de -60°C a -50°C durante 1,5 hora. A reação foi terminada por meio de adição 12 ml de um solução aquosa

saturada de hidrogeno carbonato de sódio à mesma temperatura. A mistura foi extraída com 50 ml de clorofórmio duas vezes, e, então, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol=1/0-4/1) e frações desejadas foram concentradas. A espuma branca obtida foi reprecipitada com clorofórmio e éter de dietila e filtrada. A operação foi repetida duas vezes para se obter o composto titular (148 mg, 38,4 % de rendimento) como um sólido branco.

10 RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,43(3H, s), 2,14(3H, s), 3,65-3,77(4H, m), 3,85(4H, s), 4,09(2H, s), 4,69(1H, d, J=14Hz), 4,78(1H, d, J=14Hz), 7,02(1H, d, J=6Hz), 7,20-7,32(2H, m), 7,53-7,70(2H, m), 8,20(1H, d, J=6Hz).

(5h) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 52



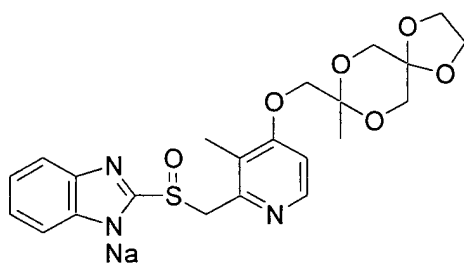
A uma solução em etanol (4 ml) do 2-(((3-metil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (147 mg, 0,32 mmol) obtido na etapa (5g), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (320 μl , 0,32 mmol) à temperatura ambiente e isto foi agitado durante 10 minutos e, em seguida, a mistura foi concentrada. Adicionou-se metanol ao resíduo e isto foi concentrado. Após esta operação ter sido repetida duas vezes, adicionou-se éter de dietila e a suspensão obtida foi deixada descansar. Após o líquido sobrenadante ter sido descartado, o resíduo foi secado com uma bomba de vácuo para se obter o

composto titular (147 mg, 95,4 % de rendimento) como um sólido branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,43(3H, s), 2,18(3H, s), 3,66-3,76(4H, m), 3,85(4H, s), 4,07(2H, s), 4,36(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4,81(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 6,78-6,88(2H, m), 6,99(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,38-7,46(2H, m), 8,27(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

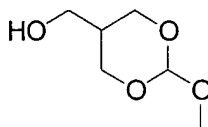
Exemplo 6 - sal de sódio de 2-(((4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 53



(6a) (2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metanol

Fórmula 54

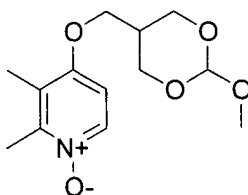


Uma mistura de 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (1,7 g, 16 mmol), ortoformiato de trimetila (7 ml, 64,1 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (275 mg, 1,6 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 22 horas. À mistura de reação, adicionou-se trietilamina (447 μl) e a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila) para se obter o composto titular (1,4 g, 59,1 % de rendimento), que é uma mistura em cis e trans (1:1), como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,85-1,92(0,5H, m), 1,93-2,04(0,5H, m), 3,34(1,5H, s), 3,41(1,5H, s), 3,62-3,84(3H, m), 3,90(1H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,03(1H, dd, $J=6, 12\text{Hz}$), 4,27(1H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 5,22(0,5H, s), 5,25(0,5H, s).

(6b) 4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-2,3-dimetilpiridina

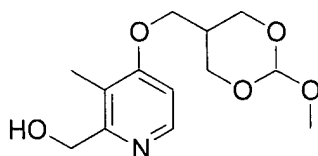
1-óxido

Fórmula 55

A uma solução de sulfóxido de dimetila (10 ml) do (2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metanol (2,0 g, 13,5 mmol) obtida da mesma maneira que na etapa (6a), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (770 mg, 14,9 mmol sendo que o teor foi considerado como de 55 %), à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura, 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (2,13 g, 13,5 mmol) e a mistura foi agitada a 60°C durante 2,5 horas. Após a mistura de reação ter resfriado à temperatura ambiente, esta foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (1,8 g, 49,5 % de rendimento), que se encontrava em uma mistura cis e trans (1:1), como um óleo amarelo.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 2,12-2,30(1H, m), 2,20(3H, s), 2,54(3H, s), 3,41(1,5H, s), 3,45(1,5H, s), 3,77 (1H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,01(1H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,08-4,26(3H, m), 4,39(1H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 5,28(0,5H, s), 5,29(0,5H, s), 6,65(0,5H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,69(0,5H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,15(0,5H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,16(0,5H, d, $J=8\text{Hz}$).

(6c) 4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol

Fórmula 56

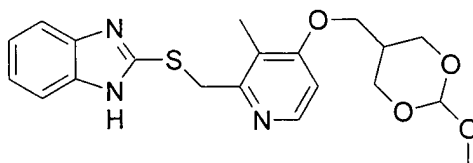
O 4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (1,8 g, 6,68 ml) obtido na etapa (6b) foi misturado com anidrido acético

(8 ml). A mistura foi agitada a 100°C durante 2 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, metanol (10 ml) e adicionou-se solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (5 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi separado com uma solução salina saturada e acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila, acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (0,41 g, rendimento: 22,8 %), que é uma mistura em cis e trans (1:1), como um óleo amarelo.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 2,04(3H, s), 2,12-2,22(0,5H, m), 2,24-2,32(0,5H, m), 3,41(1,5H, s), 3,44(1,5H, s), 3,79(1H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,01(1H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,10-4,20(2H, m), 4,23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,38(1H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,66(2H, s), 4,86(1H, bs), 5,28(0,5H, s), 5,29(0,5H, s), 6,73(0,5H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,76(0,5H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,31(0,5H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,32(0,5H, d, $J=8\text{Hz}$).

(6d) 2-(((4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 57



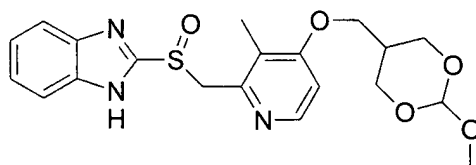
A uma solução em tetraidrofurano (desidratado) (10 ml) do (4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol (0,41 g, 1,52 mmol) obtido na etapa (6c) e trietilamina (1,06 ml, 7,61 mmol), adicionou-se por gotejamento cloreto de metanossulfonila (176 μl , 2,27 mmol) sob resfriamento com gelo em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 1,5 hora nas mesmas condições. Adicionou-se à mistura, 2-

mercaptobenzimidazol (228 mg, 1,52 mmol) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura de reação foi despejada numa solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila) para se obter o composto titular (324 mg, 53,1 % de rendimento), que é uma mistura em cis e trans (1:1), como uma espuma amarela clara.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 2,12-2,24(1H, m), 2,27(3H, s), 3,41(1,5H, s), 3,44(1,5H, s), 3,79(1H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,02(1H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,12-4,20(2H, m), 4,27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,38(2H, s), 4,36-4,44(1H, m), 5,27(0,5H, s), 5,29(0,5H, s), 6,78(0,5H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,82(0,5H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,15-7,24(2H, m), 7,43-7,50(1H, m), 7,58-7,67(1H, m), 8,35-8,44(1H, m).

(6e) 2-(((4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 58



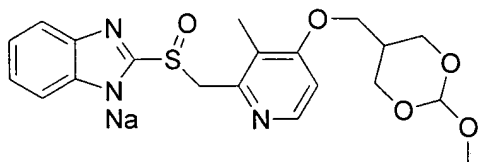
A uma solução em tolueno/metanol (10:1) (20 ml) do 2-(((4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (324 mg, 807 μmol) obtido na etapa (6d), adicionou-se por gotejamento uma solução em tolueno/metanol (10:1) (5 ml) de ácido 3-cloroperbenzóico (528 mg, 1,99 mmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) a de -50°C a -60°C durante 5 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 2 horas nas mesmas condições. À mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e

concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (337 mg, 65,9 % de rendimento), que é uma mistura em cis e trans (1:1), como uma espuma amarela clara.

MS m/e (ESI) 418 (MH)⁺, 440(MNa)⁺

(6f) sal de sódio de 2-(((4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 59



A uma solução em etanol (10 ml) do 2-(((4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (222 mg, 532 μmol) obtido na etapa (6e), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (532 μl, 532 μmol), à temperatura ambiente, e isto foi agitado durante uma hora. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em etanol. Em seguida, adicionou-se éter de dietila à mistura e a mistura foi tratada com ultrassom. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração em uma atmosfera de nitrogênio. O sólido foi secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (234 mg, rendimento: 83,4 %), que era uma mistura cis e trans (1:1), como um sólido amarelo claro.

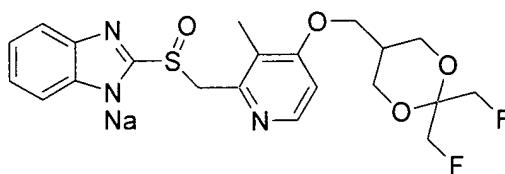
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 2,14-2,21(1H, m), 2,18(3H, s), 3,66-3,74(1H, m), 3,27(1,5H, s), 3,28(1,5H, s), 3,66-3,76(1H, m), 3,88-4,04(2H, m), 4,09(1H, dd, J=4, 12Hz), 4,16-4,23(1H, m), 4,35(1H, d, J=13Hz), 4,82(1H, d, J=13Hz), 5,24(0,5H, s), 5,27(0,5H, s), 6,83(2H, dd, J=3, 6Hz), 6,93(1H, d, J=6Hz), 7,41(2H, dd, J=3, 6Hz), 8,26(1H, d, J=6Hz).

MS m/e (ESI) 440(MNa)⁺

Exemplo 7 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-

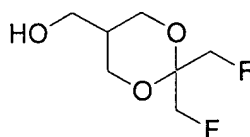
dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol.

Fórmula 60



(7a) (2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metanol

Fórmula 61



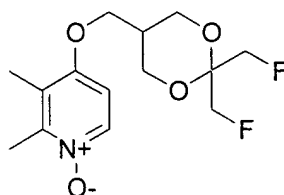
5 Uma mistura de 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (2,2 g, 20,7 mmol), 1,3-difluoroacetona (3,89 g, 41,4 mmol), ortoformiato de trimetila (3,44 ml, 20,7 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (356 mg, 2,07 mmol) foi agitada a 60°C durante 10 horas. Após completamento da reação, adicionou-se trietilamina (577 µl) à mistura de reação, que foi então

10 concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila) para se obter o composto titular (1,6 g, rendimento: 43,4 %) como um óleo amarelo claro.

15 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)δppm; 1,97-2,10(1H, m), 3,72-3,82(2H, m), 3,87(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,10(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,46(2H, dd, J=2, 48Hz), 4,57(2H, dd, J=2, 48Hz).

(7b) 4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-óxido

Fórmula 62



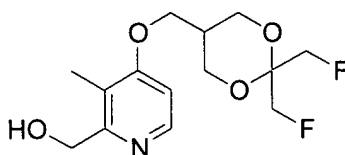
20 A uma solução em sulfóxido de dimetila (10 ml) do (2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metanol (1,6 g, 8,98 mmol) obtido na etapa

(7a), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (431 mg, 9,88 mmol sendo que o teor foi considerado como de 55 %) à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura, 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (1,42 g, 8,98 mmol) e a mistura foi agitada a 60°C durante 2 horas. Após a mistura de reação ter resfriado à temperatura ambiente, ela foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (1,63 g, rendimento: 60,6 %) como um óleo amarelo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)δppm; 2,19(3H, s), 2,26-2,36(1H, m), 2,54(3H, s), 3,99(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,13(2H, d, J=8Hz), 4,21(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,45(2H, dd, J=2, 48Hz), 4,62(2H, dd, J=2, 48Hz), 6,64(1H, d, J=8Hz), 8,14(1H, d, J=8Hz).

(7c) 4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol

Fórmula 63



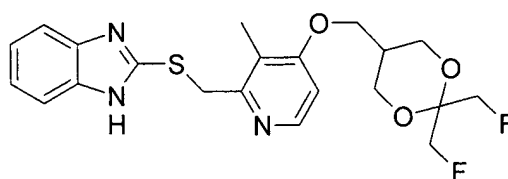
O 4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (1,63 g, 5,37 mmol) obtido na etapa (7b) foi misturado com anidrido acético (8 ml). A mistura foi agitada a 100°C durante 2 horas, resfriada à temperatura ambiente, e, então, concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, adicionou-se metanol (10 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (5 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi separado entre uma solução salina saturada e acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila, acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (385 mg, rendimento de 23,6 %) como um óleo

amarelo.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 2,04(3H, s), 2,32-2,40(1H, m), 4,01(2H, dd, $J=4$, 12Hz), 4,16(2H, d, $J=8$ Hz), 4,21(2H, dd, $J=4$, 12Hz), 4,48(2H, dd, $J=2$, 48Hz), 4,62(2H, dd, $J=2$, 48Hz), 4,66(2H, s), 4,84(1H, bs), 6,73(1H, d, $J=8$ Hz), 8,31(1H, d, $J=8$ Hz).

(7d) 2-(((4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 64



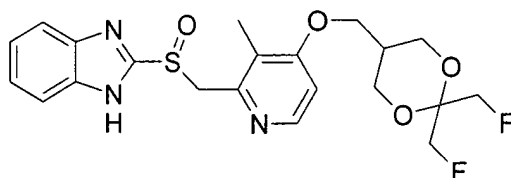
A uma solução em tetraidrofurano (desidratado) (20 ml) do (4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol (385 mg, 1,27 mmol) obtido na etapa (7c) e trietilamina (885 μl , 6,35 mmol), adicionou-se por gotejamento cloreto de metanossulfonila (177 μl , 2,29 mmol) sob resfriamento com gelo em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 1,0 hora nas mesmas condições. À mistura de reação adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol (191 mg, 1,27 mmol) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 10 horas. A mistura de reação foi despejada numa solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila) para se obter o composto titular (305 mg, rendimento: 55,1 %) como uma espuma amarela clara.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 2,26(3H, s), 2,30-2,38(1H, m), 4,01(2H, dd, $J=4$, 12Hz), 4,18(2H, d, $J=8$ Hz), 4,22(2H, dd, $J=4$, 12Hz), 4,38(2H, s), 4,46(2H, dd, $J=2$, 48Hz), 4,62(2H, dd, $J=2$, 48Hz), 6,79(1H, d, $J=8$ Hz), 7,15-7,23(2H, m), 7,42-7,50(1H, m), 7,56-7,66(1H, m), 8,37(1H, d,

J=8Hz).

(7e) 2-(((4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 65

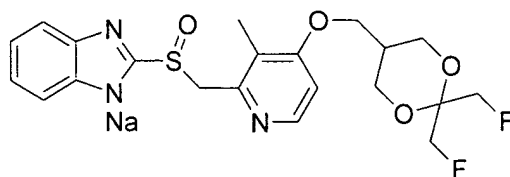


5 A uma solução em tolueno/metanol (10:1) (20 ml) do 2-(((4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (305 mg, 700 μ mol) obtido na etapa (7d), adicionou-se por gotejamento uma solução em tolueno/metanol (10:1) (5 ml) de ácido 3-cloroperbenzóico (167 mg, 630 μ mol sendo que o teor foi considerado como
10 de 65 %) a de -50°C a -60°C durante 5 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 2 horas nas mesmas condições. À mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A
15 camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (215 mg, rendimento: 68 %) como uma espuma amarela clara.

MS m/e (ESI) 452(MH)⁺, 474(MNa)⁺

20 (7f) sal de sódio de 2-(((4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 66



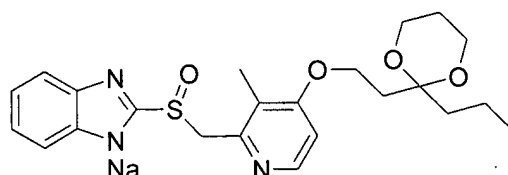
A uma solução em etanol (10 ml) do 2-(((4-((2,2-

bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-
 1H-benzimidazol (215 mg, 476 μ mol) obtido na etapa (7e), adicionou-se uma
 solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (476 μ l, 476 μ mol), à temperatura
 ambiente, e isto foi agitado durante uma hora. Após a mistura ter sido
 5 concentrada e o resíduo dissolvido em etanol, adicionou-se éter de dietila à
 mistura. A mistura foi tratada ultrassonicamente e o sólido resultante foi
 recolhido por meio de filtração em uma atmosfera de nitrogênio. O sólido foi
 secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (193 mg,
 rendimento: 85,6 %) como um sólido amarelo claro.

10 RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,17(3H, s), 2,18-
 2,28(1H, m), 3,84-3,94(2H, m), 4,06-4,18(2H, m), 4,12(2H, d, J=8Hz),
 4,37(1H, d, J=12Hz), 4,50(2H, d, J=47Hz), 4,58(2H, d, J=47Hz), 4,81(1H, d,
 J=12Hz), 6,80-6,90(2H, m), 6,94(1H, d, J=8Hz), 7,38-7,48(2H, m), 8,27(1H,
 d, J=8Hz).

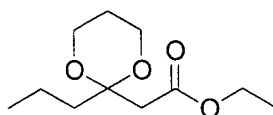
15 Exemplo 8 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-
 dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 67



(8a) (2-propil-1,3-dioxan-2-il)acetato de etila

Fórmula 68



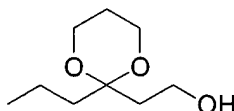
20 Uma mistura de 3-oxoexanoato de etila (5 g, 31,6 mmol), 1,3-
 propanodiol (3,61 g, 47,4 mmol), ortoformiato de trimetila (5,78 ml, 34,8
 mmol), e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (272 mg, 1,58 mmol) foi
 agitada à temperatura ambiente durante 22 horas. Após completamento da
 reação, adicionou-se trietilamina (881 μ l, 6,32 mmol) à mistura de reação que

então foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila) para se obter o composto titular (5,5 g, rendimento: 80,5 %) como um óleo amarelo claro.

5 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,94(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,27(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,40-1,54(2H, m), 1,55-1,68(2H, m), 1,74-1,90(2H, m), 2,82(2H, s), 3,87-4,06(4H, m), 4,15(2H, q, $J=7\text{Hz}$).

(8b) 2-(2-propil-1,3-dioxan-2-il)etanol

Fórmula 69

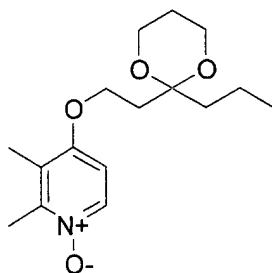


10 A uma solução em tetraidrofurano (desidratado) (30 ml) do (2-propil-1,3-dioxan-2-il)acetato de etila (5,5 g, 25,4 mmol) obtido na etapa (8a), adicionou-se por gotejamento hidreto de lítio alumínio (578 mg, 15,2 mmol) de maneira fracionada sob resfriamento com gelo e isto foi agitado durante uma hora sob resfriamento com gelo. À mistura de reação, água (0,6 ml),
15 adicionou-se sequencialmente uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N (0,6 ml), e água (1,8 ml) e o conteúdo foi filtrado através de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (4,4 g, rendimento de 99,4 %), que se mostrou um produto bruto, como um óleo amarelo claro.

20 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,97(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,22-1,42(4H, m), 1,82-2,00(4H, m), 3,78-3,96(4H, m), 3,96-4,08(2H, m).

(8c) 2,3-dimetil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridina 1-óxido

Fórmula 70

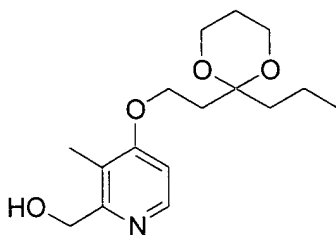


A uma solução de sulfóxido de dimetila (20 ml) do (2-(2-propil-1,3-dioxan-2-il)etanol (4,4 g, 25,3 mmol) obtido na etapa (8b), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (1,1 g, 25,3 mmol sendo que o teor foi considerado como de 55 %) à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura, adicionou-se 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (3,19 g, 20,2 mmol) e a mistura foi agitada a 60°C durante 1,5 hora. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila, acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (3,9 g, rendimento: 52,2 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,96(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,34-1,48(2H, m), 1,76-1,88(2H, m), 2,14-2,26(4H, m), 2,54(3H, s), 2,62(3H, s), 3,82-3,90(2H, m), 3,92-4,04(2H, m), 4,17(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6,69(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,14(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

(8d) (3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metanol

Fórmula 71



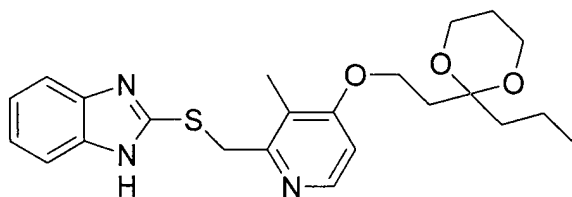
O 2,3-dimetil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridina 1-óxido (3,9 g, 13,2 mmol) obtido na etapa (8c) foi misturado com anidrido acético (16 ml). A mistura foi agitada a 90°C durante 2 horas. Após

resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, adicionou-se metanol (20 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (10 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi separado por meio do uso de uma solução salina saturada e acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila, acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (1,69 g, rendimento: 43,3 %) como um óleo amarelo.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,96(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,35-1,48(2H, m), 1,52-1,66(2H, m), 1,72-1,88(2H, m), 2,03(3H, s), 2,22(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,82-4,04(4H, m), 4,19(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,65(2H, s), 6,77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,29(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

(8e) 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 72



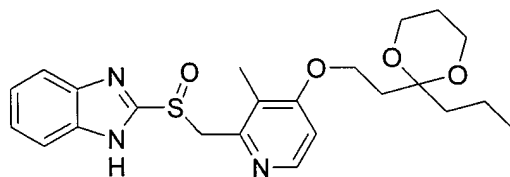
A uma solução em tetraidrofurano (desidratado) (30 ml) do (3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metanol (445 ml, 1,51 mmol) obtido na etapa (8d) e trietilamina (1,05 ml, 7,55 mmol), adicionou-se por gotejamento cloreto de metanossulfonila (210 μl , 2,72 mmol) sob resfriamento com gelo em uma atmosfera de nitrogênio e a mistura foi agitada durante uma hora nas mesmas condições. À mistura de reação adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol (227 mg, 1,51 mmol) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e extraída com acetato de

etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila, acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (417 mg, rendimento: 64,6 %) como uma espuma amarela clara.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,96(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,35-1,47(2H, m), 1,76-1,88(4H, m), 2,22(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,25(3H, s), 3,82-3,91(2H, m), 3,92-4,00(2H, m), 4,22(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,37(2H, s), 6,82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,14-7,24(2H, m), 7,50-7,62(2H, m), 8,35(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

(8f) 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 73



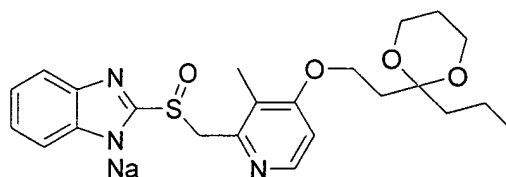
A uma solução em tolueno-metanol (10:1) (30 ml) do 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (417 mg, 975 μmol) obtido na etapa (8e), adicionou-se por gotejamento uma solução em tolueno/metanol (10:1) (5 ml) de ácido 3-cloroperbenzóico (233 mg, 878 μmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) a uma temperatura de -50°C a -60°C durante 5 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada durante 2 horas nas mesmas condições. À mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, que foi extraída com acetato de etila. Após a camada orgânica ter sido concentrada, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila /metanol) para se obter o composto titular (311 mg, rendimento: 71,9 %), como uma espuma amarela clara.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,95(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,34-

1,47(2H, m), 1,70-1,88(4H, m), 2,17(3H, s), 2,20(2H, t, J=7Hz), 3,82-3,92(2H, m), 3,92-4,00(2H, m), 4,17(2H, t, J=7Hz), 4,65(1H, d, J=14Hz), 4,82(1H, d, J=14Hz), 6,78(1H, d, J=8Hz), 7,28-7,38(2H, m), 7,30-7,62(2H, m), 8,30(1H, d, J=8Hz).

5 (8g) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 74



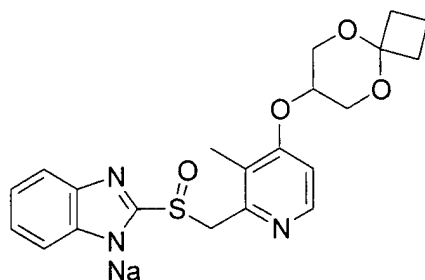
A uma solução em etanol (6 ml) do 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (311 mg, 701 μ mol) obtido na etapa (8f), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (701 μ l, 701 μ mol) à temperatura ambiente e isto foi agitado durante uma hora. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em etanol. Após se ter adicionado éter de dietila à solução, a solução foi tratada com ultrassom. O sólido gerado foi recolhido por meio de
10 filtração em uma atmosfera de nitrogênio, e o sólido foi secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (283 mg, rendimento: 86,7 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,87(3H, t, J=7Hz), 1,26-1,38(2H, m), 1,48-1,64(2H, m), 1,67-1,74(2H, m), 2,12-2,20(2H, m),
20 2,16(3H, s), 3,81(4H, t, J=7Hz), 4,07(2H, t, J=7Hz), 4,38(1H, d, J=13Hz), 4,79(1H, d, J=13Hz), 6,82-6,90(2H, m), 6,91(1H, d, J=8Hz), 7,36-7,50(2H, m), 8,25(1H, d, J=8Hz).

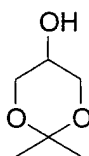
MS m/e (ESI) 466(MNa) $^+$.

Exemplo 9 - sal de sódio de 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol.

Fórmula 75



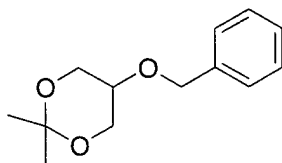
(9a) 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ol

Fórmula 76

A uma solução em éter de dietila (150 ml) de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (15g, 0,115 mol), adicionou-se hidreto de lítio alumínio (4,38 g, 0,115 mol) a de 0 a 8°C durante uma hora em uma atmosfera de nitrogênio. À
 5 mistura de reação, adicionou-se seqüencialmente, por gotejamento, água (4,2 ml), uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (4,2 ml), e água (12,8 ml) a de 0 a 10°C. A mistura foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para se obter o composto titular (14,2 g,
 10 93,4 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,44(3H, s), 1,46(3H, s), 2,75-2,95(1H, br), 3,51-3,55(1H, m), 3,74-3,79(2H, m), 4,05-4,10(2H, m).

(9b) 5-(benzilóxi)-2,2-dimetil-1,3-dioxano

Fórmula 77

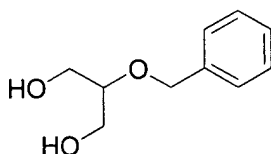
A uma solução em N,N-dimetilformamida (200 ml) do 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ol (7,1 g, 0,054 mol) obtido na etapa (9a), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (2,81 g, 0,064 mol sendo que o teor foi considerado como de 55 %) a 0°C e isto foi agitado. Após se ter adicionado à mistura brometo de benzila (12,9 ml, 0,108 mol) e iodeto de tetrabutylamônio (220
 15

mg, 0,001 mol) à mesma temperatura, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora. Adicionou-se água à mistura de reação, que então foi extraída com acetato de etila três vezes. Camadas orgânicas foram combinadas, lavadas cinco vezes com água e uma vez com uma solução salina saturada, secadas sobre sulfato de sódio anidro, e filtradas. Após adição de NH sílica-gel, a mistura resultante foi concentrada e purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=9/1, 4/1, acetato de etila) para se obter o composto titular (6,5 g, 54,5 %) como um óleo incolor.

10 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,40(3H, s), 1,45(3H, s), 3,50-3,56(1H, m), 3,77(2H, dd, $J=7, 12\text{Hz}$), 3,95(2H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,58(2H, s), 7,28-7,38(5H, m).

(9c) 2-(benzilóxi)propano-1,3-diol

Fórmula 78

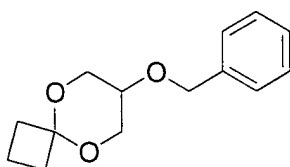


15 A uma solução em metanol (50 ml) do 5-(benzilóxi)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (6,5 g, 29,2 mmol) obtido na etapa (9b), adicionou-se DOWEX(R) 50W-X8 (5 g) e isto foi agitado à temperatura ambiente. Após 2 horas, a mistura de reação foi filtrada e concentrada para se obter o composto titular (5,0 g, 93,8 %) como um óleo incolor.

20 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 3,60-3,65(1H, m), 3,74(2H, dd, $J=5, 12\text{Hz}$), 3,82(2H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,67(2H, s), 7,29-7,40(5H, m).

(9d) 7-(benzilóxi)-5,9-dioxaspiro[3,5]nonano

Fórmula 79



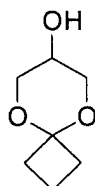
A um frasco de fundo redondo contendo uma solução de

benzeno (50 ml) do 2-(benzilóxi)propano-1,3-diol (5,0 g, 27,4 mmol) obtido na etapa (9c), ciclobutanona (2,33 ml, 30,6 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (100 mg, 0,53 mmol), acoplando-se um tubo de resfriamento em refluxo equipado com o separador de água Dean-Stark. A
 5 mistura foi sub refluxada durante 2 horas. À mistura resultante adicionou-se trietilamina (0,4 ml, 0,72 mmol) e a mistura foi concentrada para se obter um produto bruto. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=5/1) para se obter o composto titular (6,3 g,
 10 rendimento: 98,2 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,70-1,79(2H, m), 2,20-2,29(4H, m), 3,44-3,50(1H, m), 3,64-3,69(2H, m), 3,92(2H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,58(2H, s), 7,27-7,39(5H, m).

(9e) 5,9-dioxaspiro[3,5]nonan-7-ol

15 Fórmula 80



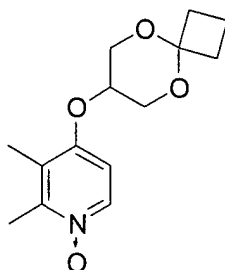
A uma solução em metanol (269 ml) do 7-(benzilóxi)-5,9-dioxaspiro[3,5]nonano (6,3 g, 26,9 mmol) obtido na etapa (9d), adicionou-se hidróxido de paládio a 20 % (630 mg) e isto foi agitado durante 13 horas em uma atmosfera de hidrogênio. O vaso de reação foi purgado com nitrogênio e
 20 a matéria insolúvel foi removida por meio de filtração. O filtrado foi concentrado para se obter um produto bruto. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=5/1) para se obter o composto titular (3,42 g, rendimento: 88,2 %) como um óleo incolor.

25 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,72-1,82(2H, m), 2,21-2,31(4H, m), 2,71-2,88(1H, br), 3,50-3,56(1H, m), 3,71-3,76(2H, m), 3,93-

3,98(2H, m).

(9f) 4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-
óxido

Fórmula 81

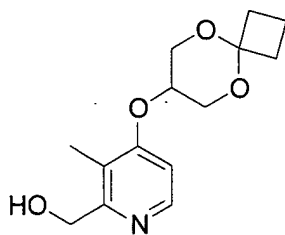


5 A uma solução de dimetil formamida (30 ml) do 5,9-dioxaspiro[3,5]nonan-7-ol (1,68 g, 11,7 mmol) obtido na etapa (9e), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (587 mg, 13,5 mmol sendo que o teor foi considerado como de 55 %) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 50 minutos. Após adição de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (1,84 g, 11,7 mmol) a isto, a mistura foi agitada a 80°C durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e adicionou-se sulfóxido de dimetila (30 ml) e isto foi agitado a 80°C. Após 12 horas, adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (587 mg, 13,5 mmol sendo que o teor foi considerado como de 55 %) à mistura de reação e agitada a 80°C. Após 15 uma hora, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila, acetato de etila/metanol=9/1) para se obter o composto titular (2,00 g, rendimento: 64,4 %) como um óleo amarelo claro.

20 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)δppm; 1,76-1,82(2H, m), 2,24(3H, s), 2,27-2,32(4H, m), 2,54(3H, s), 3,85(2H, dd, J=6, 12Hz), 4,07(2H, dd, J=3, 12Hz), 4,24-4,30(1H, m), 6,62(1H, d, J=7Hz), 8,16(1H, d, J=7Hz).

(9g) (4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol

25 Fórmula 82

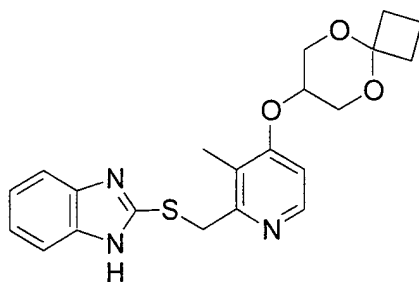


O 4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (1,25 g, 4,71 mmol) obtido na etapa (9f) foi misturado com anidrido acético (4,45 ml, 47,1 mmol). Após a mistura ter sido agitada à temperatura ambiente durante uma hora, ela foi resfriada a 0°C. Após adição de trietilamina (656 µl, 4,71 mmol), a mistura foi agitada durante uma hora e agitada à temperatura ambiente durante mais uma hora. Após ser agitada a 50°C durante 2 horas, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/heptano=1/3). Ao produto obtido, adicionou-se metanol (30 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (2,24 ml, 11,2 mmol), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio à mistura de reação para ajustar o pH da solução em cerca de 9 e, em seguida, concentrada. O resíduo resultante foi extraído com acetato de etila três vezes. Camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com uma solução salina saturada, secadas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para se obter o composto titular (630 mg, rendimento: 49,6 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)δppm; 1,77-1,85(2H, m), 2,08(3H, s), 2,26-2,35(4H, m), 3,85(2H, dd, J=6, 12Hz), 4,11(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,38-4,44(1H, m), 4,68(2H, s), 6,72(1H, d, J=6Hz), 8,31(1H, d, J=6Hz).

(9h) 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

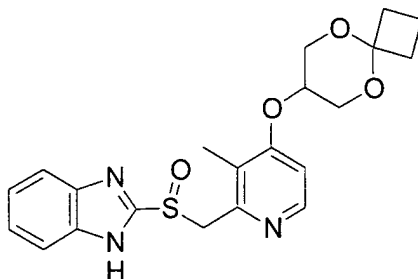
Fórmula 83



Uma solução em tetraidrofurano (20 ml) do (4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol (630 mg, 2,37 mmol) obtido na etapa (9g) e trietilamina (0,66 ml, 4,74 mmol) foi agitada a -10°C. Após 10 minutos, adicionou-se cloreto de metanossulfonila (275 µl, 3,56 mmol) à mesma temperatura e a mistura resultante foi agitada nas mesmas condições durante 30 minutos. Na mistura de reação, despejou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila duas vezes e camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com uma solução salina saturada, secadas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. Adicionou-se diclorometano (30 ml) ao resíduo para preparar uma solução, e, em seguida, adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol (354 mg, 2,36 mmol) à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (0,493 ml, 3,54 mmol), e adicionalmente, mais metanol até dissolver-se o 2-mercaptobenzimidazol. Após a mistura de reação ter sido agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, adicionou-se NH sílica-gel à mistura de reação, que então foi concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/1, acetato de etila) para se obter o composto titular (690 mg, rendimento: 73,6 %) como um sólido branco.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,61-1,70(2H, m), 2,13-2,25(4H, m), 2,22(3H, s), 3,77(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,02(2H, dd, J=2, 12Hz), 4,44-4,48(1H, m), 4,68(2H, s), 6,97(1H, d, J=6Hz), 7,07-7,13(2H, m), 7,37-7,50(2H, m), 8,21(1H, d, J=6Hz).

(9i) 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 84

A uma solução em tolueno (30 ml)/metanol(3 ml) do 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-

benzimidazol (290 mg, 0,73 mmol) obtido na etapa (9h), adicionou-se uma

5 solução em tolueno/metanol (10:1) de ácido 3-cloroperbenzóico (174 mg, 0,65 mmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) a -70°C em uma atmosfera de nitrogênio. Após a mistura ter sido agitada a -50°C durante uma

hora, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. Após a mistura ter sido aquecida à temperatura ambiente, a mistura foi

10 extraída com acetato de etila duas vezes. Camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas.

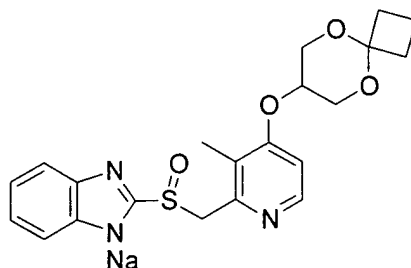
O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila, acetato de etila/metanol=9/1). Frações contendo o composto titular foram recolhidas

15 com o uso de acetato de etila e concentradas. Após se ter adicionado éter de dietila ao resíduo, o solvente foi removido por destilação para se obter o composto titular (230 mg, rendimento: 76,2 %) como um sólido branco.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,60-1,70(2H, m), 2,15(3H, s), 2,12-2,25(4H, m), 3,73-3,81(2H, m), 3,98-4,06(2H, m), 4,44-
20 4,49(1H, m), 4,70(1H, d, J=14Hz), 4,78(1H, d, J=14Hz), 6,97(1H, d, J=6Hz), 7,25-7,32(2H, m), 7,56-7,70(2H, m), 8,19(1H, d, J=6Hz).

(9j) sal de sódio de 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 85

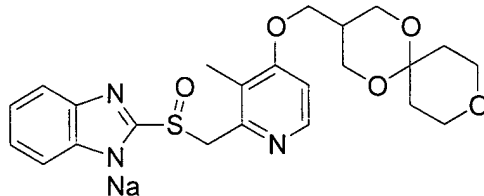


A uma solução em etanol (20 ml) do 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (230 mg, 0,56 mmol) obtido na etapa (9i), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (0,56 ml, 0,56 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante uma hora e então concentrada. Após o resíduo ter sido submetido a destilação azeotrópica com etanol duas vezes, o mesmo foi suspenso com éter de dietila, o sólido resultante foi recolhido por meio de filtração e secado para se obter o composto titular (190 mg, rendimento: 91 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,60-1,70(2H, m), 2,13-2,27(4H, m), 2,22(3H, s), 3,74-3,81(2H, m), 3,99-4,06(2H, m), 4,37(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4,42-4,50 (1H, m), 4,85(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 6,82-6,88 (2H, m), 6,94(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,40-7,46 (2H, m), 8,25(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

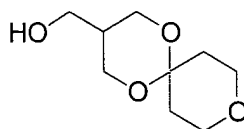
Exemplo 10 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 86



(10a) 1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetanol

Fórmula 87



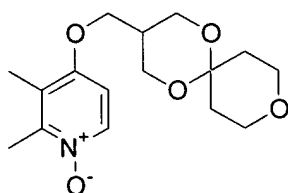
Uma mistura de 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (3,3 g, 31,1

mmol), tetraidro-4H-piran-4-ona (3,12 g, 31,2 mmol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (268 mg, 1,41 mmol) e benzeno (68,3 ml) foi refluxada em um frasco de fundo redondo equipado com um tubo de arrefecimento e Dean-Stark durante 6 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, adicionou-se trietilamina (1 ml) à mistura de reação e a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 200 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=1/1, 1/3) para se obter o composto titular (3,80 g, rendimento: 64,9 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,67-1,82(5H, m), 3,35-3,42(2H, m), 3,49-3,57(4H, m), 3,65(2H, dd, $J=7$, 12Hz), 3,86(2H, dd, $J=4$, 12Hz), 4,56(1H, t, $J=5$ Hz).

(10b) 2,3-dimetil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridina 1-óxido

Fórmula 88



A uma solução em sulfóxido de dimetila (30 ml) do 1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetanol (3,80 g, 20,2 mmol) obtido na etapa (10a), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (770 mg, 19,3 mmol sendo que o teor foi considerado como de 60 %), à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se à mistura, 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (2,6 g, 16,5 mmol), a mistura foi agitada a 60°C durante 2,5 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 200 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=1/1, 1/3, acetato de etila, acetato de etila/metanol=10/1) para se obter o composto

titular (3,38 g, rendimento: 66,2 %) como uma goma amarela clara.

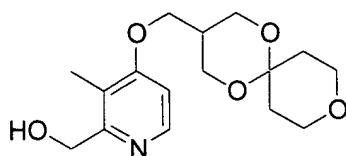
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,78(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 1,85(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,07-2,20(1H, m), 2,13(3H, s), 2,35(3H, s), 3,52-3,60(4H, m), 3,80(2H, dd, $J=6, 12\text{Hz}$), 4,04(2H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,11(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,97(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8,08(1H, d, $J=7\text{Hz}$).

(10c)

(3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-

ilmetóxi)piridin-2-il)metanol

Fórmula 89



O

2,3-dimetil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-

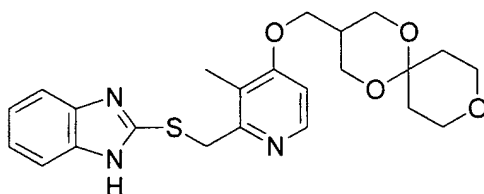
ilmetóxi)piridina 1-óxido (3,31 g, 10,7 mmol) obtido na etapa (10b) foi misturado com anidrido acético (30 ml, 331 mmol). A mistura foi agitada a 85°C durante 1 hora e 55 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada. Adicionou-se ao resíduo metanol (50 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (30 ml, 150 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi separado entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada duas vezes com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada para se obter o composto titular (1,97 g, rendimento: 59,5 %) como um óleo castanho.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,78(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 1,85(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,09-2,20(1H, m), 2,12(3H, s), 3,50-3,62(4H, m), 3,82(2H, dd, $J=6, 12\text{Hz}$), 4,05(2H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,14(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,53(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4,99(1H, t, $J=6\text{Hz}$), 6,97(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,24(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

(10d)

2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-

ilmetóxi)piridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 90

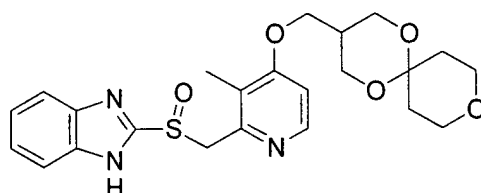
A uma solução de diclorometano (desidratado) (20 ml) do (3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metanol (1,26 g, 4,07 mmol) obtido na etapa (10c) e trietilamina (1,13 ml, 8,14 mmol),
 5 adicionou-se por gotejamento cloreto de metanossulfonila (473 μ l, 6,11 mmol) a de 1°C a 4°C durante 20 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 40 minutos nas mesmas condições. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. Camadas
 10 orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi misturado com 2-mercaptobenzimidazol (595 mg, 3,96 mmol). A mistura foi agitada em metanol (15 ml) à temperatura ambiente durante 17 horas e 45 minutos. Adicionou-se NH sílica-gel (10 g) à mistura de reação e a mistura foi concentrada. O resíduo foi submetido a
 15 cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 15 g, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=50/50, 25/75, acetato de etila, acetato de etila/metanol=10/1) para se obter uma mistura do composto titular e 2-mercaptobenzimidazol. A mistura foi purificada adicionalmente por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 15 g, solvente de eluição:
 20 gradiente de heptano/acetato de etila=50/50, 25/75, acetato de etila, acetato de etila/metanol=10/1). O óleo obtido foi suspenso em hexano, concentrado para se obter o composto titular (994 mg, rendimento de 56,8 %) como uma espuma incolor.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,78(2H, t, J=5Hz),
 25 1,85(2H, t, J=5Hz), 2,10-2,20(1H, m), 2,22(3H, s), 3,52-3,60(4H, m), 3,82(2H, dd, J=6, 12Hz), 4,05(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,15(2H, d, J=7Hz),

4,70(2H, s), 6,99(1H, d, J=6Hz), 7,09-7,16(2H, m), 7,38-7,53(2H, br), 8,25(1H, d, J=6Hz), 12,62(1H br s).

(10e) 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

5 Fórmula 91

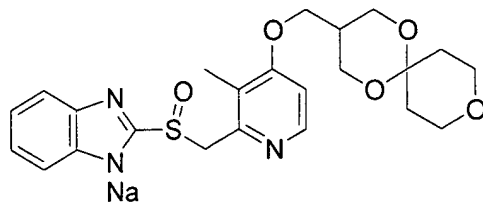


A uma solução em tolueno (30 ml)-metanol (3 ml) do 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (974 mg, 2,21 mmol) obtido na etapa (10d), adicionou-se por gotejamento solução de tolueno (1 ml)-metanol (1 ml) de ácido 3-cloróperbenzóico (528 mg, 1,99 mmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) a de -65°C durante 5 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 55 minutos nas mesmas condições. À mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 20 g, solvente de eluição: gradiente de diclorometano, diclorometano/metanol=10/1). As frações contendo o composto titular foram recolhidas com acetato de etila e concentradas. Após adição de éter de dietila ao resíduo, o solvente foi removido por destilação para se obter o composto titular (725 mg, rendimento: 71,7 %) como um sólido acinzentado claro.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,78(2H, t, J=5Hz), 1,85(2H, t, J=5Hz), 2,05-2,21(1H, m), 2,14(3H, s), 3,48-3,62(4H, m), 3,81(2H, dd, J=6, 12Hz), 4,05(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,15(2H, d, J=7Hz), 4,71(1H, d, J=14Hz), 4,80(1H, d, J=14Hz), 6,99(1H, d, J=6Hz), 7,26-7,36(2H, m), 7,58-7,72(2H, br), 8,23(1H, d, J=6Hz).

(10f) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 92

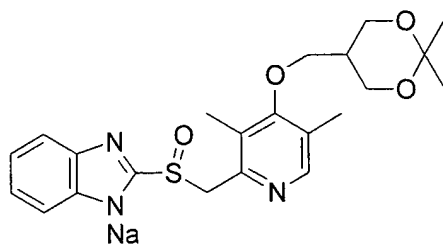


A uma solução em etanol (15 ml) do 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (708 mg, 1,55 mmol) obtido na etapa (10e), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (1,54 ml, 1,55 mmol porque a concentração foi considerada como de 1,004M) à temperatura ambiente e a mistura foi concentrada. O resíduo foi submetido a destilação azeotrópica com etanol duas vezes. Após o resíduo ter sido suspenso com éter de dietila, tratado com ultrassom, e deixado descansar, o líquido sobrenadante foi removido. Este processo de lavagem foi repetido adicionalmente duas vezes. O resíduo foi secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (635 mg, rendimento: 85,4 %) como um sólido branco.

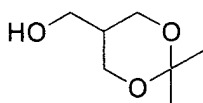
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,79(2H, t, J=5Hz), 1,85(2H, t, J=5Hz), 2,10-2,23(1H, m), 2,19(3H, s), 3,50-3,62(4H, m), 3,78-3,87(2H, m), 4,05(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,14(2H, d, J=7Hz), 4,40(1H, d, J=13Hz), 4,78(1H, d, J=13Hz), 6,82-6,90(2H, m), 6,96(1H, d, J=6Hz), 7,42-7,48(2H, m), 8,29(1H, d, J=6Hz).

Exemplo 11 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 93



(11a)(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol

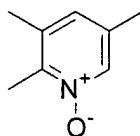
Fórmula 94

Uma mistura de 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (4,09 g, 38,5 mmol), acetona (130 ml, 1768 mmol) e ácido perclórico a 70 % (1,37 g, 9,55 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 21 horas. Após o pH da reação ter sido ajustado com amônia aquosa concentrada em 9, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 100 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=1/3) para se obter o composto titular (4,83 g, rendimento: 85,8 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,29(3H, s), 1,30(3H, s), 1,64-1,74(1H, m), 3,35-3,41(2H, m), 3,61(2H, dd, $J=7, 12\text{Hz}$), 3,82(2H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,54(1H, t, $J=5\text{Hz}$).

(11b) 2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido

15

Fórmula 95

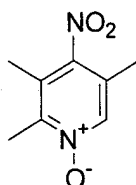
A uma solução em diclorometano (desidratado) (150 ml) de uma 2,3,5-trimetilpiridina (11,0 g, 90,8 mmol), ácido 3-cloroperbenzóico (24,8 g, 93,4 mmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) a 1°C em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada, enquanto que a temperatura foi gradualmente elevada à temperatura ambiente durante 13,5 horas. Após a mistura de reação ter sido concentrada, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 200 g, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=50/50, acetato de etila, acetato de etila/metanol=20/1) para se obter um produto bruto do composto titular como um óleo amarelo claro. Após o produto bruto ter sido diluído com

acetato de etila e uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 300 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=50/50, acetato de etila, acetato de etila/metanol=20/1) para se obter o composto titular (11,0 g, rendimento: 88,3 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,15(3H, s), 2,23(3H, s), 2,27(3H, s), 6,97(1H, s), 7,99(1H, s).

(11c) 2,3,5-trimetil-4-nitropiridina 1-óxido

Fórmula 96



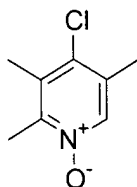
O 2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido (11,0 g, 80,2 mmol) obtido na etapa (11b) foi misturado com ácido sulfúrico (34,1 g, 348 mmol). Após adição por gotejamento de ácido nítrico fumegante (5,50 ml, 133 mmol) a esta mistura, à temperatura ambiente, a mistura foi agitada a 80°C durante 9 horas.

A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e, em seguida, despejada sobre gelo. A solução aquosa obtida foi extraída com clorofórmio três vezes. Camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas para se obter o composto titular (13,6 g, rendimento: 93,1 %) como um sólido amarelo.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,16(3H, s), 2,20(3H, s), 2,36(3H, s), 8,35(1H, s).

(11d) 4-cloro-2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido

Fórmula 97



O 2,3,5-trimetil-4-nitropiridina 1-óxido (13,4 g, 73,6 mmol) obtido na etapa (11c) foi adicionado a cloreto de acetila (80 ml, 1,125 mmol) a -30°C em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada a -30°C à temperatura ambiente durante 4 horas e 20 minutos. Após a mistura de reação ter sido concentrada, o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 300 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=50/50, acetato de etila, acetato de etila/metanol=10/1) para se obter frações contendo um produto puro do composto titular e frações contendo um produto bruto do composto titular.

As frações contendo um produto bruto do composto titular foram concentradas. O resíduo foi suspenso em acetato de etila e o precipitado resultante foi recolhido por meio de filtração, lavado com acetato de etila e éter de dietila para se obter o composto titular (Lote A, 1,58 g) como um sólido branco. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio e lavado com uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, secado sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado. O resíduo foi suspenso em éter de dietila. O precipitado resultante foi recolhido por meio de filtração, lavado com éter de dietila para se obter o composto titular (Lote B, 2,69 g) como um sólido castanho claro.

As frações contendo um produto puro do composto titular foram concentradas. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio, lavado com uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, secado sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado para se obter o composto titular (Lote C, 6,56 g) como um sólido branco claro.

O rendimento dos compostos titulares obtidos de 3 lotes foi de 85,7 % no total.

Lote A: RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,24(3H, s), 2,35(3H, s), 2,39(3H, s), 8,25(1H, s).

Lote B: RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,24(3H, s),

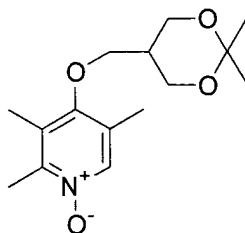
2,35(3H, s), 2,39(3H, s), 8,25(1H, s).

Lote C: RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,24(3H, s), 2,35(3H, s), 2,39(3H, s), 8,25(1H, s).

(11e) 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-2,3,5-

5 trimetilpiridina 1-óxido

Fórmula 98



A uma solução em sulfóxido de dimetila (50 ml) do (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol (4,78 g, 32,7 mmol) obtido na etapa (11a), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (1,26 g, 31,5 mmol sendo que o teor foi considerado como de 60 %), à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se à mistura, o 4-cloro-2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido (Lote C, 4,50 g, 26,2 mmol) obtido na etapa (11d) e a mistura foi agitada a 60°C durante 8 horas e 10 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de

10
15

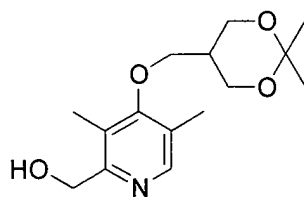
coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 300 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=1/1, 1/3, acetato de etila, acetato de etila/metanol=10/1) para se obter o composto titular (5,06 g, rendimento: 68,6 %) como um óleo amarelo.

20 RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, s), 2,05-2,13(1H, m), 2,14(3H, s), 2,17(3H, s), 2,31(3H, s), 3,77-3,86(4H, m), 4,01(2H, dd, J=4, 12Hz), 8,07(1H, s).

(11f) (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-

dimetilpiridin-2-il)metanol

25 Fórmula 99



O 4-(((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-2,3,5-

trimetilpiridina 1-óxido (5,06 g, 18 mmol) obtido na etapa (11e) foi misturado com anidrido acético (50 ml, 529 mmol) e a mistura foi agitada a 85°C durante 1,5 hora. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada. Adicionou-se metanol (50 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (50 ml, 250 mmol) ao resíduo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi separado entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N duas vezes e secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada para se obter o composto titular (3,02 g, rendimento: 59,6 %) como um óleo castanho.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,33(3H, s), 1,37(3H, s),

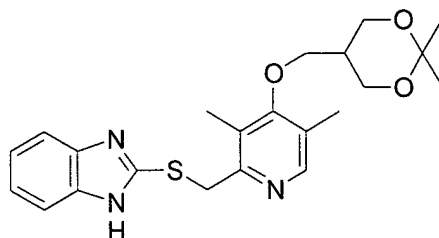
2,05-2,16(1H, m), 2,20(6H, s), 3,82(2H, dd, J=6, 12Hz). 3,86(2H, d, J=8Hz),

4,02(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,51(2H, d, J=6Hz), 4,98(1H, t, J=6Hz), 8,16(1H, s).

(11g) 2-(((4-(((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-

dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 100



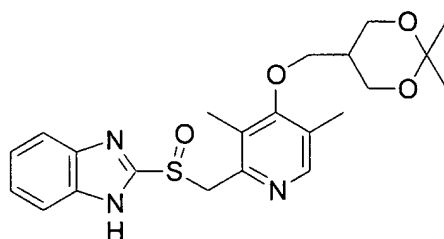
A uma solução em tetraidrofurano (15 ml) do (4-(((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol (504 mg, 1,79 mmol) obtido na etapa (11f) e trietilamina (500 µl, 3,58 mmol), adicionou-se por gotejamento cloreto de metanossulfonila (208 µl, 2,69 mmol) a de 1°C a 3°C

durante 15 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora e 25 minutos nas mesmas condições. Após adição de 2-mercaptobenzimidazol (271 mg, 1,8 mmol), a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 64 horas e 20 minutos. A mistura de reação foi separada entre acetato de etila e uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 30 g, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=42/58, 22/78, acetato de etila) para se obter o composto titular (442 mg, rendimento: 59,7 %) como uma espuma incolor.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, s), 2,05-2,16(1H, m), 2,20(3H, s), 2,28(3H, s), 3,81(2H, dd, $J=6$, 12Hz), 3,87(2H, d, $J=7$ Hz), 4,02(2H, dd, $J=4$, 12Hz), 4,69(2H, s), 7,09-7,16(2H, m), 7,41-7,50(2H, m), 8,18(1H, s).

(11h) 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 101



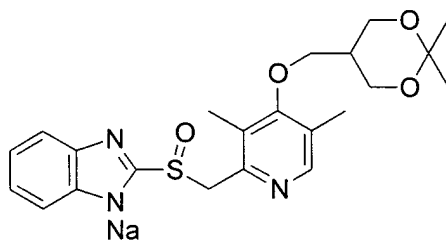
A uma solução em tolueno (20 ml)-metanol (2 ml) do 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (424 mg, 1,03 mmol) obtido na etapa (11g), adicionou-se por gotejamento uma solução em tolueno (1 ml)-metanol (1 ml) de ácido 3-cloroperbenzóico (246 mg, 0,927 mmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) a -65°C durante 5 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 45 minutos nas mesmas condições. À mistura de

reação, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 20 g, solvente de eluição: gradiente de diclorometano, diclorometano/metanol=10/1). As frações contendo o composto titular foram recolhidas com acetato de etila e concentradas. Ao resíduo adicionou-se éter de dietila. O precipitado resultante foi recolhido por meio de filtração e lavado com éter de dietila para se obter o composto titular (274 mg, rendimento: 61,9 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,32(3H, s), 1,36(3H, s), 2,02-2,13(1H, m), 2,16(3H, s), 2,20(3H, s), 3,74-3,84(4H, m), 4,00(2H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,70(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4,79(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,26-7,33(2H, m), 7,60-7,70(2H, m), 8,18(1H, s).

(11i) sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 102



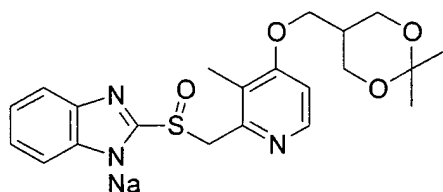
A uma solução em etanol (10 ml) do 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (274 mg, 0,638 mmol) obtido na etapa (11h), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (635 μl , 0,638 mmol porque a concentração foi considerada como sendo de 1,004M) à temperatura ambiente e a mistura foi concentrada. O resíduo foi submetido a destilação azeotrópica com etanol duas vezes. Após o resíduo ter sido suspenso em éter de dietila, a mistura foi tratada com ultrassom e concentrada para se obter o composto titular (260 mg,

rendimento: 90,3 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, s), 2,03-2,14(1H, m), 2,20(3H, s), 2,21(3H, s), 3,76-3,87(4H, m), 4,00(2H, dd, $J=4$, 11Hz), 4,39(1H, d, $J=13$ Hz), 4,75(1H, d, $J=13$ Hz), 6,81-6,91(2H, m), 7,40-7,48(2H, m), 8,23(1H, s).

Exemplo 12 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 103

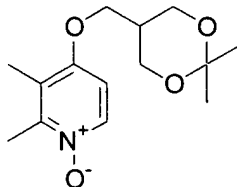


(12a)

4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-2,3-

10 dimetilpiridina 1-óxido

Fórmula 104



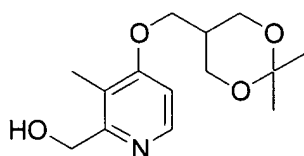
A uma solução em sulfóxido de dimetila (30 ml) do (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol (3,27 g, 22,4 mmol) obtido separadamente da mesma maneira que na etapa (11a) no exemplo 11, adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (837 mg, 20,9 mmol sendo que o teor foi considerado como de 60 %) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se à mistura, 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (3,03 g, 19,2 mmol), e a mistura foi agitada a 60°C durante 3 horas e 20 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 250 g, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila, acetato de etila/metanol=10/1) para se obter o composto titular (3,84 g, rendimento: 74,8 %) como um sólido

castanho claro.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,31(3H, s), 1,35(3H, s),
2,00-2,12(1H, m), 2,12(3H, s), 2,33 (3H, s), 3,74(2H, dd, $J=6, 12\text{Hz}$),
3,97(2H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,08(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,94(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8,05(1H, d,
5 $J=7\text{Hz}$).

(12b) (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-
2-il)metanol

Fórmula 105

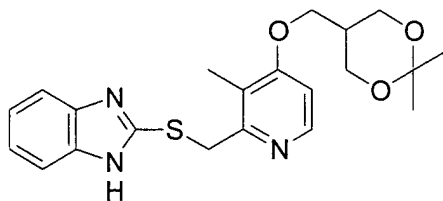


O 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-2,3-dimetilpiridina
10 1-óxido (3,84 g, 14,4 mmol) obtido na etapa (12a) foi misturado com anidrido
acético (50 ml, 530 mmol). A mistura foi agitada a 85°C durante 1,5 hora.
Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi
concentrada. Ao resíduo, adicionou-se metanol (50 ml) e uma solução aquosa
de hidróxido de sódio 5N (20 ml, 100 mmol) e a mistura foi agitada à
15 temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura de reação foi concentrada
e o resíduo foi repartido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi
lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N duas vezes, secada
sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para se obter o composto
titular (2,97 g, rendimento: 77,2 %) como um sólido castanho.

20 RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,31(3H, s), 1,34(3H, s),
2,03-2,14(1H, m), 2,10(3H, s), 3,76(2H, dd, $J=6, 12\text{Hz}$). 3,98(2H, dd, $J=4,$
12Hz), 4,10(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,51(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 4,97(1H, t, $J=5\text{Hz}$), 6,95(1H,
d, $J=6\text{Hz}$), 8,22(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

(12c) 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-
25 metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 106



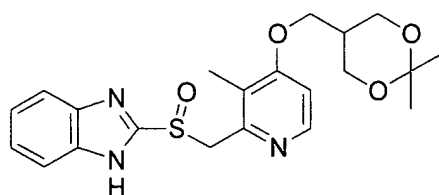
A uma solução em diclorometano (desidratado) (20 ml) do (4-
 ((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol (1,03 g, 3,85
 mmol) obtido na etapa (12b) e trietilamina (1,07 ml, 7,7 mmol), adicionou-se
 por gotejamento cloreto de metanossulfonila (447 μ l, 5,78 mmol) a uma
 5 temperatura de 1°C a 4°C durante 10 minutos sob atmosfera de nitrogênio. A
 mistura foi agitada durante uma hora e 25 minutos nas mesmas condições. A
 mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de
 hidrogeno carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com
 diclorometano. Camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato
 10 de sódio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi misturado com 2-
 mercaptobenzimidazol (586 mg, 3,9 mmol) e a mistura foi agitada em
 metanol (20 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas e 40 minutos.
 Adicionou-se NH sílica-gel (15 g) à mistura de reação, que então foi
 concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel
 15 (NH sílica-gel: 20 g, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de
 etila=1/1, 1/3, acetato de etila) para se obter uma mistura do composto titular
 e 2-mercaptobenzimidazol. A mistura foi purificada adicionalmente por meio
 de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 30 g, solvente de eluição:
 gradiente de heptano/acetato de etila=50/50, 25/75, acetato de etila) para se
 20 obter o composto titular (771 mg, rendimento: 50,1 %) como uma espuma
 incolor.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,31(3H, s), 1,34(3H, s),
 2,03-2,15(1H, m), 2,20(3H, s), 3,76(2H, dd, J=6, 12Hz). 3,98(2H, dd, J=4,
 12Hz), 4,11(2H, d, J=7Hz), 4,68(2H, s), 6,97(1H, d, J=6Hz), 7,06-7,14(2H,
 25 m), 7,35-7,51(2H, br), 8,23(1H, d, J=6Hz), 12,60 (1H, br s).

(12d) 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-

metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 107



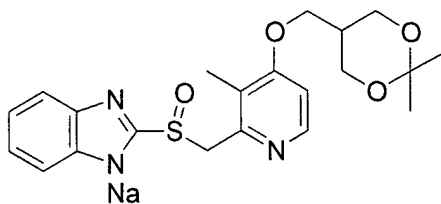
A uma solução em tolueno (45 ml)-metanol (5 ml) do 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-

5 benzimidazol (766 mg, 1,92 mmol) obtido na etapa (12c), adicionou-se por gotejamento uma solução em tolueno (0,5 ml)-metanol (0,5 ml) de ácido 3-cloroperbenzóico (459 mg, 1,73 mmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) a -65°C durante 5 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada nas mesmas condições durante uma hora e 20 minutos. À
10 mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e clorofórmio (três vezes). Camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel:
15 30 g, solvente de eluição: gradiente de diclorometano, diclorometano/metanol=20/1). As frações contendo o composto titular foram recolhidas, concentradas para se obter o composto titular (688 mg, rendimento: 86,2 %) como uma espuma castanha clara.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,31(3H, s), 1,34(3H, s),
20 2,03-2,12(1H, m), 2,12(3H, s), 3,75(2H, dd, J=6, 12Hz), 3,98(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,11 (2H, d, J=7Hz), 4,69(1H, d, J=14Hz), 4,78(1H, d, J=14Hz), 6,97(1H, d, J=6Hz), 7,24-7,34(2H, m), 7,57-7,70(2H, m), 8,20(1H, d, J=6Hz).

(12e) sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 108

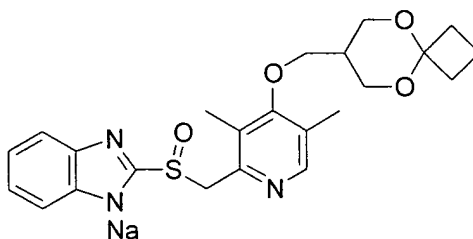


A uma solução em etanol (10 ml) do 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (688 mg, 1,66 mmol) obtido na etapa (12d), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (1,65 ml, 1,66 mmol porque a concentração foi considerada como sendo de 1,004M), à temperatura ambiente, e a mistura foi concentrada. O resíduo foi submetido a destilação azeotrópica com etanol duas vezes. Após o resíduo ter sido suspenso em éter de dietila, a mistura foi tratada com ultrassom e deixada descansar. Em seguida, o líquido sobrenadante foi removido. Este processo de lavagem foi repetido adicionalmente duas vezes e o resíduo foi secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (701 mg, rendimento: 96,5 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,32(3H, s), 1,34(3H, s), 2,04-2,13(1H, m), 2,17(3H, s), 3,72-3,81(2H, m), 3,98(2H, dd, $J=4$, 12Hz), 4,10(2H, d, $J=7$ Hz), 4,38(1H, d, $J=13$ Hz), 4,76(1H, d, $J=13$ Hz), 6,80-6,89(2H, m), 6,94(1H, d, $J=5$ Hz), 7,39-7,47(2H, m), 8,28(1H, d, $J=5$ Hz).

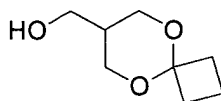
Exemplo 13 - sal de sódio de 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 109



(13a) 5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetanol

Fórmula 110

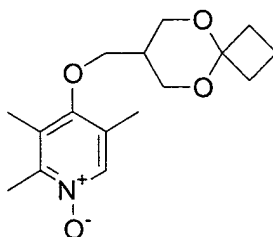


Uma mistura de 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (5,58 g, 52,6 mmol), ciclobutanona (3,69 g, 52,6 mmol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (550 mg, 2,89 mmol) e benzeno (92,9 ml) foi refluxada em um frasco de fundo redondo equipado com um tubo de resfriamento e Dean-Stark durante 8 horas e 35 minutos. Após a mistura de reação ter sido resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se trietilamina (1 ml) à mistura de reação e a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 300 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=1/1). As frações contendo o composto titular foram recolhidas com acetato de etila e concentradas. O resíduo foi dissolvido em éter de dietila e, então, a mistura foi concentrada para se obter o composto titular (6,08 g, rendimento: 73,1 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,58-1,68(2H, m), 1,68-1,77(1H, m), 2,07-2,16(4H, m), 3,32-3,39(2H, m), 3,52(2H, dd, $J=7$, 12Hz), 3,78(2H, dd, $J=4$, 12Hz), 4,56(1H, t, $J=5$ Hz).

(13b) 4-(5,9-dioxasprio[3,5]non-7-ilmetóxi)-2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido

Fórmula 111



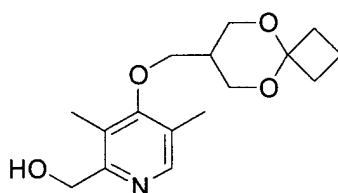
A uma solução em sulfóxido de dimetila (20 ml) do 5,9-dioxasprio[3,5]non-7-ilmetanol (2,20 g, 13,9 mmol) obtido na etapa (13a), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (524 mg, 13,1 mmol sendo que o teor foi considerado como de 60 %) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos em uma atmosfera de nitrogênio.

Adicionou-se à mistura, 4-cloro-2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido (Lote C, 1,94 g, 11,3 mmol) obtido na etapa (11d) no exemplo 11, a mistura foi agitada a 60°C durante 2 horas e 50 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 100 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=1/1, acetato de etila, acetato de etila/metanol=20/1) para se obter o composto titular (1,97 g, rendimento: 59,4 %) como um óleo castanho.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,60-1,71(2H, m), 2,07-2,22(5H, m), 2,12(3H, s), 2,16(3H, s), 2,30(3H, s), 3,74(2H, dd, J=7, 12Hz), 3,78(2H, d, J=7Hz), 3,94(2H, dd, J=4, 12Hz), 8,05(1H, s).

(13c) (4-(5,9-dioxasprio[3,5]non-7-ilmetóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol

Fórmula 112



O 4-(5,9-dioxasprio[3,5]non-7-ilmetóxi)-2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido (1,97 g, 6,72 mmol) obtido na etapa (13b) foi misturado com anidrido acético (20 ml, 212 mmol). A mistura foi agitada a 85°C durante 1,5 hora. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada. Ao resíduo, metanol (20 ml) e adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (20 ml, 100 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi repartido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada para se obter o composto titular (1,69 g, rendimento: 85,7 %) como um óleo castanho.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,60-1,70(2H, m), 2,08-

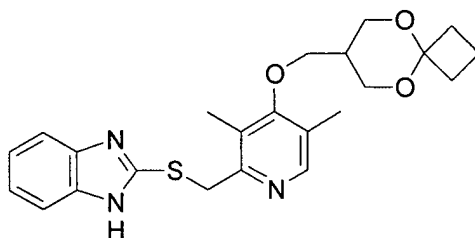
2,25(5H, m), 2,18(6H, s), 3,75(2H, dd, J=6, 12Hz). 3,83(2H, d, J=7Hz), 3,95(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,50(2H, d, J=5Hz), 4,97(1H, t, J=5Hz), 8,14(1H, s).

(13d) 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetóxi)-3,5-

dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

5

Fórmula 113



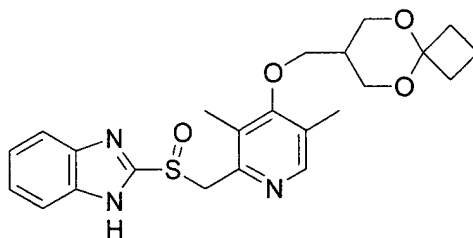
A uma solução em diclorometano (desidratado) (15 ml) e tetraidrofurano (5 ml) do (4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol (450 mg, 1,53 mmol) obtido na etapa (13c) e trietilamina (427 µl, 3,06 mmol), adicionou-se por gotejamento cloreto de metanossulfonila (178 µl, 2,3 mmol) a de 1°C a 4°C durante 10 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 50 minutos nas mesmas condições. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. Camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi misturado com 2-mercaptobenzimidazol (235 mg, 1,56 mmol) e a mistura foi agitada em metanol (20 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas e 30 minutos. Adicionou-se NH sílica-gel (15 g) à mistura de reação, que então foi concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 30 g, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=42/58, 22/78, acetato de etila) ao composto titular (507 mg, rendimento: 77,9 %) como uma espuma incolor.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,60-1,71(2H, m), 2,08-2,22(5H, m), 2,19(3H, s), 2,28(3H, s), 3,76(2H, dd, J=6, 12Hz), 3,84(2H, d, J=7Hz), 3,95(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,69(2H, s), 7,06-7,19(2H, m), 7,37-

7,56(2H, br), 8,18(1H, s), 12,60(1H, br s).

(13e) 2-(((4-(5,9-dioxasprio[3,5]non-7-ilmetóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 114



5 A uma solução em tolueno (20 ml)-metanol (2 ml) do 2-(((4-(5,9-dioxasprio[3,5]non-7-ilmetóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (499 mg, 1,17 mmol) obtido na etapa (13d), adicionou-se por gotejamento uma solução em tolueno (1 ml)-metanol (1 ml) de ácido 3-cloroperbenzóico (280 mg, 1,05 mmol sendo que o teor foi considerado como

10 de 65 %) a -65°C durante 5 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada nas mesmas condições durante 55 minutos. À mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi

15 purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 20 g, solvente de eluição: gradiente de diclorometano, diclorometano/metanol=20/1). As frações contendo o composto titular foram recolhidas com acetato de etila, e concentradas. Ao resíduo adicionou-se éter de dietila e então a mistura foi concentrada para se obter o composto titular

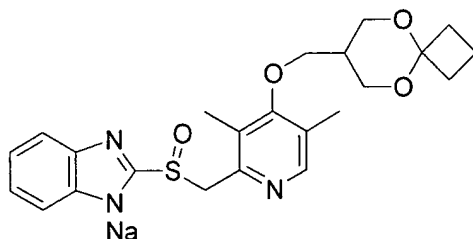
20 (445 mg, rendimento: 86,1 %) como uma espuma incolor.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,60-1,70(2H, m), 2,06-2,23(5H, m), 2,14(3H, s), 2,18(3H, s), 3,67-3,82(4H, m), 3,93(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,70(1H, d, J=14Hz), 4,78(1H, d, J=14Hz), 7,25-7,34(2H, m), 7,58-7,70(2H, m), 8,18(1H, s).

25 (13f) sal de sódio de 2-(((4-(5,9-dioxasprio[3,5]non-7-

ilmetóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 115

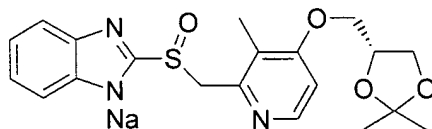


A uma solução em etanol (10 ml) do 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (445 mg, 1,01 mmol) obtido na etapa (13e), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (1,01 ml, 1,01 mmol porque a concentração foi considerada como sendo de 1,004M) à temperatura ambiente e a mistura foi concentrada. O resíduo foi submetido a destilação azeotrópica com etanol duas vezes. Após o resíduo ter sido suspenso com éter de dietila, a mistura foi tratada com ultrassom e concentrada para se obter o composto titular (420 mg, rendimento: 89,7 %) como um sólido branco.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,58-1,70(2H, m), 2,07-2,25(5H, m), 2,19(6H, s), 3,68-3,82(4H, m), 3,94(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,34-4,41(1H, m), 4,70-4,77(1H, m), 6,82-6,89(2H, m), 7,41-7,47(2H, m), 8,22(1H, s).

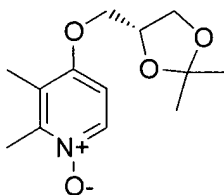
Exemplo 14 - sal de sódio de 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 116



(14a) 4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-óxido

Fórmula 117

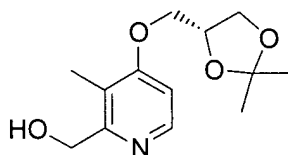


A uma solução em sulfóxido de dimetila (48 ml) do ((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (4,87 g, 39,7 mmol), hidreto de sódio, em óleo (1,73 g, 39,6 mmol sendo que o teor foi considerado como de 55 %) à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (4,8 g, 30,5 mmol), a mistura foi agitada a 60°C durante 2 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (10,5 g, rendimento: 136 %) como um óleo amarelo.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,40(3H, s), 1,45(3H, s), 2,21(3H, s), 2,54(3H, s), 3,93(1H, dd, $J=6$, 8Hz), 4,01(1H, dd, $J=5$, 10Hz), 4,07(1H, dd, $J=5$, 10Hz), 4,17(1H, dd, $J=6$, 8Hz), 4,48(1H, quint, $J=6$ Hz), 6,65(1H, d, $J=8$ Hz), 8,15(1H, d, $J=8$ Hz).

(14b) 4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-2,3-dimetilpiridin-2-il)metanol

Fórmula 118



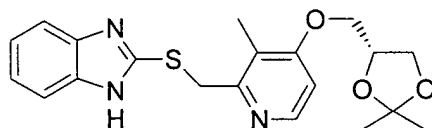
O 4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (10,5 g, 41,5 mmol) obtido na etapa (14a) foi misturado com anidrido acético (20 ml). A mistura foi agitada a 80°C durante uma hora. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo adicionou-se metanol (40 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (20 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi concentrada

e o resíduo foi repartido entre uma solução salina saturada e acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (3,77 g, rendimento: 41,9 %) como um óleo amarelo.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,41(3H, s), 1,46(3H, s), 2,05(3H, s), 3,95(1H, dd, $J=6, 8\text{Hz}$), 4,03(1H, dd, $J=5, 10\text{Hz}$), 4,11(1H, dd, $J=5, 10\text{Hz}$), 4,18(1H, dd, $J=6, 8\text{Hz}$), 4,49(1H, quint, $J=6\text{Hz}$), 4,65(2H, s), 4,84(1H, bs), 6,71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,29(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

(14c) 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 119



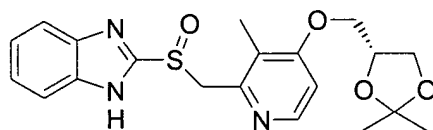
A uma solução em tetraidrofurano (desidratado), (50 ml) do (4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol (3,77 g, 14,9 mmol) obtido na etapa (14b) e trietilamina (4,15 ml, 29,8 mmol), adicionou-se por gotejamento cloreto de metanossulfonila (1,73 ml, 22,4 mmol) sob resfriamento com gelo em uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada durante 1,5 hora nas mesmas condições. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido por destilação. Do resíduo obtido (3,8 g, o rendimento de um produto bruto: 77 %), recolheu-se uma porção de 1,2 g (3,62 mmol) e dissolvida em etanol (20 ml), e adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol (598 mg, 3,98 mmol) a isto e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada do hidrogeno carbonato de sódio e extraída

com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila) para se obter o composto titular (580 mg, rendimento: 41,6 %) como uma espuma amarela clara.

RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ ppm; 1,37(3H, s), 1,39(3H, s), 2,33(3H, s), 3,94(1H, dd, $J=6, 8\text{Hz}$), 4,19(1H, dd, $J=6, 8\text{Hz}$), 4,32(1H, dd, $J=5, 11\text{Hz}$), 4,40(1H, dd, $J=4, 11\text{Hz}$), 4,52-4,60(1H, m), 4,75(2H, s), 7,25(2H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 7,39(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,53(2H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 8,47(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

(14d) 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

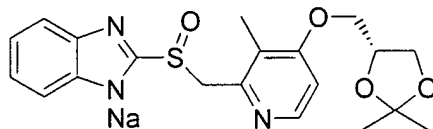
Fórmula 120



A uma solução em tolueno-metanol (10:1) (22 ml) do 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (580 mg, 1,5 mmol) obtido na etapa (14c), adicionou-se por gotejamento uma solução em tolueno-metanol (10:1) (11 ml) de ácido 3-cloroperbenzóico (353 mg, 1,33 mmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) a de -50°C a -60°C durante 5 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada na mesma condição durante 3 horas. À mistura de reação, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (330 mg, rendimento: 54,8 %) como uma espuma amarela clara. Este composto foi convertido a um sal de sódio de acordo com a operação abaixo e confirmada quanto a sua estrutura.

(14e) sal de sódio de 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 121

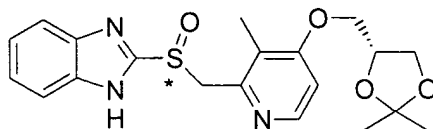


A uma solução em etanol (6 ml) do 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-
5 1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (330 mg, 822 μ mol) obtido na etapa (14d), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (822 μ l, 822 μ mol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Após a mistura ter sido concentrada e se ter adicionado éter de dietila ao resíduo, a mistura foi tratada com
10 ultrassom. O sólido gerado foi recolhido por meio de filtração em uma atmosfera de nitrogênio. O sólido foi secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (314 mg, rendimento: 90,2 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,30(3H, s), 1,36(3H, s),
15 2,19(3H, s), 3,80(1H, dd, J=6, 8Hz), 4,02-4,14(3H, m), 4,37(1H, d, J=14Hz), 4,43(1H, quint, J=6Hz), 4,79(1H, d, J=14Hz), 6,83(2H, dd, J=3, 6Hz), 6,93(1H, d, J=6Hz), 7,42(2H, dd, J=3, 6Hz), 8,36(1H, d, J=6Hz).

(14f) Isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-
(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-
20 il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 122



A uma solução em tolueno (desidratado)(0,5 ml) e água (1,73
 μ l, 95,9 μ mol) solução mista do 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-
il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (84 mg, 218 μ mol)
25 obtido na etapa (14c), adicionou-se tartarato de L(+)-dietila (32,9 μ l, 192

5 μmol) e isto foi agitado a 50°C durante 15 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se isopropóxido de titânio(IV) ($28,3 \mu\text{l}$, $95,9 \mu\text{mol}$) à mistura de reação e isto foi agitado durante mais uma hora. Após a mistura de reação ter sido resfriada sobre gelo, adicionou-se por gotejamento N,N-diisopropiletilamina ($33,4 \mu\text{l}$, $192 \mu\text{mol}$) e hidroperóxido de cumeno ($121 \mu\text{l}$, $654 \mu\text{mol}$ sendo que o teor foi considerado como de 80 %) em uma atmosfera de nitrogênio e isto foi agitado a 0°C à temperatura ambiente durante 17 horas. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. A

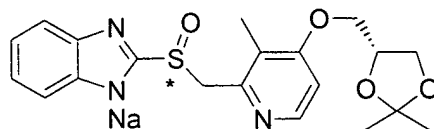
 10 camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (45 mg , rendimento: 51,4 %) como uma espuma amarela clara. Este composto

 15 foi convertido a um sal de sódio de acordo com a operação abaixo e teve sua estrutura confirmada.

(14g) sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

20

Fórmula 123



A uma solução em etanol (3 ml) de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (45 mg , $112 \mu\text{mol}$) obtido na etapa (14f), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido

 25 de sódio 1N ($112 \mu\text{l}$, $112 \mu\text{mol}$) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Após a mistura ter sido concentrada e se adicionado éter de dietila ao resíduo, a mistura foi tratada com ultrassom. O

sólido gerado foi recolhido por meio de filtração em uma atmosfera de nitrogênio. O sólido foi secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (22 mg, rendimento: 46,4 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,30(3H, s), 1,35(3H, s),
 5 2,19(3H, s), 3,80(1H, dd, J=6, 8Hz), 4,02-4,14(3H, m), 4,37(1H, d, J=13Hz),
 4,42(1H, quint, J=5Hz), 4,79(1H, d, J=13Hz), 6,83(2H, dd, J=3, 6Hz),
 6,93(1H, d, J=6Hz), 7,42(2H, dd, J=3, 6Hz), 8,26(1H, d, J=6Hz).

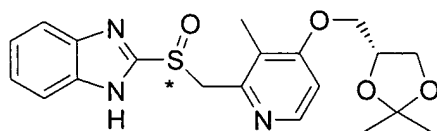
HPLC:

(Condições) coluna: CHIRALCEL OD-H (fabricada pela
 10 Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm φ × 25 cm), fase móvel:
 hexano/etanol=4/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,3 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 31,6 minutos,
 excesso diaestereomérico: 92 % de [*diastereomeric excess*]

(14h) Isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((4-
 15 (((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-
 il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 124

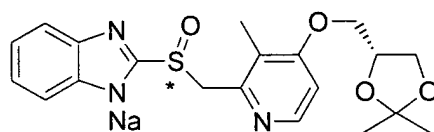


A uma solução em tolueno (desidratado)(1,0 ml) e água (3,5
 μl, 194 μmol) do 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-
 20 metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (170 mg, 441 μmol) obtido na
 etapa (14c), adicionou-se tartarato de D-(-)-dietila (66,6 μl, 389 μmol) e isto
 foi agitado a 50°C durante 15 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. À
 mistura de reação adicionou-se isopropóxido de titânio(IV) (57,3 μl, 194
 μmol) e isto foi agitado durante mais uma hora. Após a mistura de reação ter
 25 sido resfriada sobre gelo, adicionou-se por gotejamento N,N-
 diisopropiletilamina (67,6 μl, 389 μmol) à mistura de reação e hidroperóxido
 de cumeno (245 μl, 1,32 mmol sendo que o teor foi considerado como de 80

%) a isto em uma atmosfera de nitrogênio e a mistura foi agitada a 0°C à temperatura ambiente durante 17 horas. Uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio foi adicionada à mistura de reação e extraída com acetato de etila. Após a camada orgânica ter sido secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (104 mg, rendimento: 58,7 %) como uma espuma amarela clara. Este composto foi convertido a um sal de sódio de acordo com as operações abaixo e teve sua estrutura confirmada.

(14i) sal de sódio do isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 125



A uma solução em etanol (3 ml) do isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((4-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (104 mg, 259 μmol) obtido na etapa (14h), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (259 μl, 259 μmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Após a mistura ter sido concentrada e se adicionado éter de dietila ao resíduo, a mistura foi tratada com ultrassom. O sólido gerado foi recolhido por meio de filtração em uma atmosfera de nitrogênio. O sólido foi secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (99 mg, rendimento: 90 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δppm; 1,30(3H, s), 1,35(3H, s), 2,19(3H, s), 3,80(1H, dd, J=6, 8Hz), 4,02-4,14(3H, m), 4,37(1H, d, J=13Hz), 4,42(1H, quint, J=5Hz), 4,79(1H, d, J=13Hz), 6,82-6,88(2H, m), 6,93(1H, d,

$J=6\text{Hz}$), 7,38-7,46(2H, m), 8,26(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

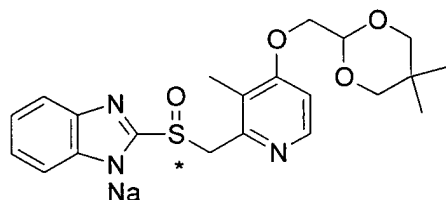
HPLC:

(Condições) coluna: CHIRALCEL OD-H (fabricada pela Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm), fase móvel:
5 hexano/etanol=4/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,3 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 35,9 minutos, excesso diaestereomérico: 89 % de

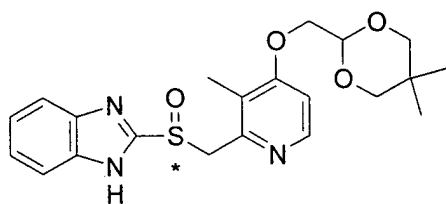
Exemplo 15 - Um sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-
10 metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 126



(15a) Isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((4-
((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-
benzimidazol

Fórmula 127



Uma suspensão em tolueno (desidratado)(2,8 ml)-água (1,4 μl , 0,0777 mmol) de 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-
2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (250 mg, 0,626 mmol) obtido da mesma
maneira que nas etapas de (1a) a (1e) do Exemplo 1 e tartarato de D-(-)-dietila
20 (47 μl , 0,275 mmol) foi agitada a 50°C durante 30 minutos em uma atmosfera
de nitrogênio. Adicionou-se também tolueno (desidratado)(1,2 ml) à mistura,
que foi agitada durante 30 minutos nas mesmas condições. Adicionou-se
isopropóxido de titânio(IV) (37 μl , 0,125 mmol) e a mistura resultante foi

agitada durante uma hora nas mesmas condições. Após resfriamento à temperatura ambiente e adição de N,N-diisopropiletilamina (35 µl, 0,201 mmol) à mistura, a mistura resultante foi agitada durante 10 minutos sob resfriamento com gelo. Após adição por gotejamento de hidroperóxido de cumeno (360 µl, 1,95 mmol sendo que o teor foi considerado como de 80 %) a uma temperatura interna de 0°C a 2°C, durante 5 minutos, a mistura foi agitada a uma temperatura interna de 0°C a 3°C durante 4 horas. Após a reação ter sido terminada com uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, adicionou-se acetato de etila e água a isto. A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila. Camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, uma solução salina saturada, secadas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas. O resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol=1/0-4/1). Frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (203 mg, teor: 88,9 %, rendimento: 69,4 %) como uma espuma castanha clara.

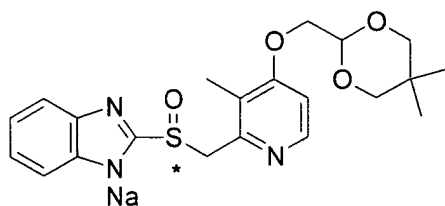
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 0,69(3H, s), 1,11(3H, s), 2,13(3H, s), 3,48(2H, d, J=11Hz), 3,58(2H, d, J=11Hz), 4,08(2H, d, J=4Hz), 4,69(1H, d, J=14Hz), 4,77(1H, d, J=14Hz), 4,83(1H, t, J=4Hz), 6,97(1H, d, J=6Hz), 7,24-7,32(2H, m), 7,58-7,67(2H, m), 8,20(1H, d, J=6Hz).

HPLC:

(Condições) coluna: CHIRALCEL OD-H (fabricada pela Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm φ × 25 cm), fase móvel: hexano/etanol=4/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 18,9 minutos, excesso enantiomérico: 87 %ee

(15b) Um sal de sódio do isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 128

A uma solução em etanol (3 ml) de um isômero óptico (com tempo de retenção longo) do 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (200 mg, teor: 88,9 %, 0,428 mmol) obtido na etapa (15a), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (428 µl, 0,428 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 10 minutos nas mesmas condições. Após a mistura ter sido concentrada e se ter adicionado etanol ao resíduo, a mistura foi submetida a destilação azeotrópica e suspensa com éter de dietila. A suspensão foi tratada com ultrassom e deixado descansar. O líquido sobrenadante foi removido e então o resíduo foi secado para se obter o composto titular (145 mg, 77,4 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,68(3H, s), 1,11(3H, s), 2,17(3H, s), 3,48(2H, d, J=11Hz), 3,58(2H, d, J=11Hz), 4,06(2H, d, J=4Hz), 4,37(1H, d, J=13Hz), 4,80(1H, d, J=13Hz), 4,83(1H, t, J=4Hz), 6,81-6,88(2H, m), 6,93(1H, d, J=6Hz), 7,39-7,46(2H, m), 8,25(1H, d, J=6Hz).

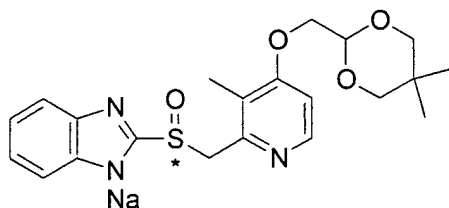
HPLC:

(Condições) coluna: CHIRALCEL OD-H (fabricada pela Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm), fase móvel: hexano/etanol=4/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 18,4 minutos, excesso enantiomérico: 87,4 %ee

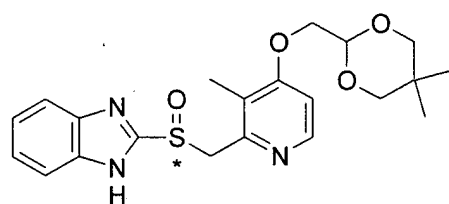
rotação específica: $\alpha_D^{25,5} = -123,83$ (c=0,5, EtOH)

Exemplo 16 - sal de sódio de isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 129

(16a) Isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

5

Fórmula 130

Uma suspensão em tolueno (desidratado)(4,0 ml)-água (1,4 µl, 0,0777 mmol) de 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (250 mg, 0,626 mmol) obtida da mesma maneira que nas etapas de (1a) a (1e) do Exemplo 1 e tartarato de L-(+)-dietila (47 µl, 0,274 mmol) foi agitada a 50°C durante 10 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se isopropóxido de titânio(IV) (37 µl, 0,125 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante uma hora nas mesmas condições. Após resfriamento à temperatura ambiente adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (35 µl, 0,201 mmol) à mistura, e a mistura resultante foi agitada durante 15 minutos sob resfriamento com gelo. Após se ter adicionado por gotejamento hidroperóxido de cumeno (360 µl, 1,95 mmol sendo que o teor foi considerado como de 80 %) a uma temperatura interna de 0°C a 2°C, durante 5 minutos, a mistura foi agitada a uma temperatura interna de 0°C a 3°C durante 4 horas. Após a reação ter sido terminada com uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, adicionou-se acetato de etila e água a isto. A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila. Camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água e uma solução

salina saturada, secadas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas. O resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol=1/0-4/1). Frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (208 mg, teor: 90,9 %, rendimento: 72,7 %) como uma espuma castanha clara.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,69(3H, s), 1,11(3H, s), 2,13(3H, s), 3,48(2H, d, $J=11\text{Hz}$), 3,58(2H, d, $J=11\text{Hz}$), 4,08(2H, d, $J=4\text{Hz}$), 4,68(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4,77(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4,83(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 6,97(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,22-7,32(2H, m), 7,57-7,68(2H, m), 8,20(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

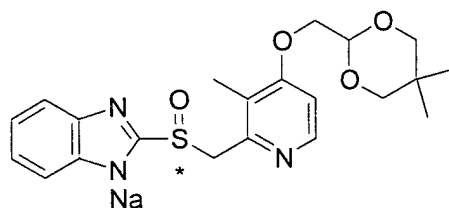
HPLC:

(Condições) coluna: CHIRALCEL OD-H (fabricada pela Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm), fase móvel: hexano/etanol=4/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 15,2 minutos, excesso enantiomérico: 84,2 %ee

(16b) Um sal de sódio do isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 131



A uma solução em etanol (3 ml) do isômero óptico (com tempo de retenção curto) do 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (206 mg, conteúdo: 90,9 %, 0,451 mmol) obtido na etapa (16a), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (451 μl , 0,451 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 15 minutos nas mesmas condições. Após a mistura

de reação ter sido concentrada e se ter adicionado etanol ao resíduo, a mistura foi submetida a destilação azeotrópica e suspensa com éter de dietila. A suspensão foi tratada com ultrassom e deixada descansar. O líquido sobrenadante foi removido e então o resíduo foi secado para se obter o composto titular (126 mg, 63,9 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,69(3H, s), 1,11(3H, s), 2,17(3H, s), 3,48(2H, d, $J=11\text{Hz}$), 3,58(2H, d, $J=11\text{Hz}$), 4,06(2H, d, $J=4\text{Hz}$), 4,36(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4,81(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4,83(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 6,79-6,87(2H, m), 6,93(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,37-7,46(2H, m), 8,25(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

HPLC:

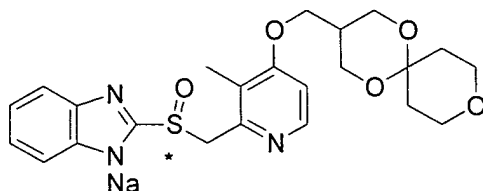
(Condições) coluna: CHIRALCEL OD-H (fabricada pela Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm), fase móvel: hexano/etanol=4/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 15,8 minutos, excesso enantiomérico: 85,0 %ee

rotação específica: $\alpha_D^{26,3}=+116,94(c=0,5, \text{EtOH})$

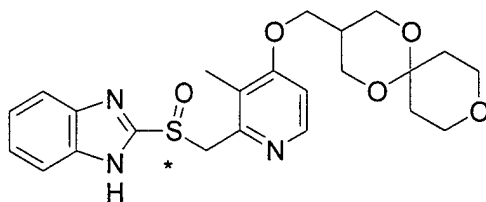
Exemplo 17 - sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 132



(17a) Isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 133



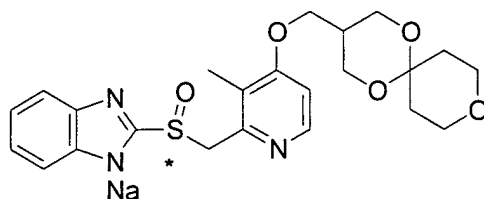
A uma solução em tolueno (desidratado)(1,5 ml)-água (1,47 μl , 81,5 μmol) do 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (300 mg, 679 μmol) obtido separadamente da mesma maneira como descrito nas etapas de (10a) a (10d) do Exemplo 10, adicionou-se tartarato de L-(+)-dietila (51,2 μl , 299 μmol) e a mistura foi agitada a 50°C durante 5 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se isopropóxido de titânio(IV) (40,1 μl , 136 μmol) e a mistura resultante foi agitada durante mais uma hora. Após resfriamento sobre gelo adicionou-se por gotejamento N,N-diisopropiletilamina (37,8 μl , 217 μmol), e hidroperóxido de cumeno (376 μl , 2,04 mmol sendo que o teor foi considerado como de 80 %) em uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi agitada a 0°C à temperatura ambiente durante 5,5 horas. Após se ter adicionado uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (256 mg, rendimento: 82,4 %) como uma espuma amarela clara.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,85(2H, t, J=5Hz), 2,01(2H, t, J=5Hz), 2,12-2,21(1H, m), 2,21(3H, s), 3,66-3,78(4H, m), 3,86(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,06-4,24(4H, m), 4,64(1H, d, J=14Hz), 4,83(1H, d, J=14Hz), 6,77(1H, d, J=6Hz), 7,26-7,40(2H, m), 7,50-7,80(2H, br), 8,32(1H, d, J=6Hz).

(17b) Um sal de sódio do isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-

ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 134



A uma solução em etanol (10 ml) do isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (256 mg, 599 μ mol) obtido na etapa (17a), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (559 μ l, 559 μ mol) à temperatura ambiente, que foi agitada durante 30 minutos. Após a mistura ter sido concentrada e se adicionado éter de dietila ao resíduo, a mistura foi tratada com ultrassom. O sólido gerado foi recolhido por meio de filtração em uma atmosfera de nitrogênio. O sólido foi secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (147 mg, rendimento: 54,8 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,74-1,86(4H, m), 2,08-2,23(1H, m), 2,18(3H, s), 3,50-3,62(4H, m), 3,76-3,84(2H, m), 4,02(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,11(2H, d, J=7Hz), 4,37(1H, d, J=13Hz), 4,81(1H, d, J=13Hz), 6,80-6,92(2H, m), 6,93(1H, d, J=6Hz), 7,38-7,48(2H, m), 8,25(1H, d, J=6Hz).

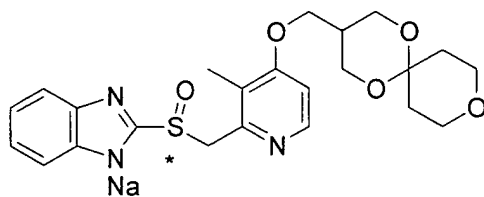
HPLC:

(Condições) coluna: CHIRALCEL OD-H (fabricada pela Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm), fase móvel: hexano/etanol=4/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 29,6 minutos, excesso enantiomérico: 85,8 %ee

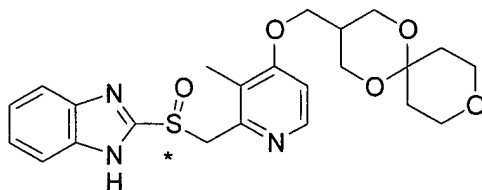
Exemplo 18 - sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 135



(18a) Isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 136

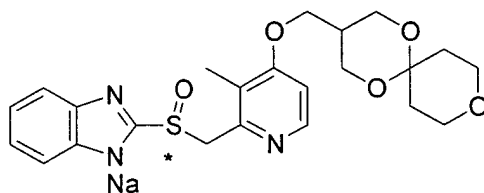


5 A uma solução em tolueno (desidratado)(1,5 ml)-água (1,35
 µl, 74,8 µmol) de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-
 ilmetóxi)piridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (150 mg, 340 µmol), que foi
 obtido separadamente da mesma maneira como descrito nas etapas de (10a) a
 (10d) do Exemplo 10, adicionou-se tartarato de D-(-)-dietila (51,2 µl, 299
 10 µmol) e a mistura foi agitada a 50°C durante 5 minutos em uma atmosfera de
 nitrogênio. Adicionou-se isopropóxido de titânio(IV) (44,2 µl, 150 µmol) e a
 mistura resultante foi agitada durante mais uma hora. Após a mistura ter sido
 resfriada sobre gelo, adicionou-se por gotejamento N,N-diisopropiletilamina
 (39,1 µl, 224 µmol), e hidroperóxido de cumeno (188 µl, 1,02 mmol sendo
 15 que o teor foi considerado como de 80 %) em uma atmosfera de nitrogênio, a
 mistura foi agitada a 0°C à temperatura ambiente durante 7 horas. Após se ter
 adicionado uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio à
 mistura de reação, a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A
 camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, o solvente foi removido
 20 por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por meio
 de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição:
 gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (68 mg,
 rendimento: 43,7 %) como uma espuma amarela clara.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,85(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,01(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2,12-2,22(1H, m), 2,21(3H, s), 3,66-3,78(4H, m), 3,89(2H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,06-4,26(4H, m), 4,65(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4,83(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6,79(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,28-7,42(2H, m), 7,50-7,80(2H, br), 8,33(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

(18b) sal de sódio do isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 137



A uma solução em etanol (10 ml) do isômero óptico (com tempo de retenção longo) do 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (68 mg, 149 μmol) obtido na etapa (18a), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (149 μl , 149 μmol) à temperatura ambiente, que foi agitada durante 30 minutos. Após a mistura ter sido concentrada e se adicionado éter de dietila ao resíduo, a mistura foi tratada com ultrassom. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração em uma atmosfera de nitrogênio. O sólido foi secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (36 mg, rendimento: 54,8 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1,77(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 1,83(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,08-2,23(1H, m), 2,17(3H, s), 3,50-3,60(4H, m), 3,76-3,86(2H, m), 4,02(2H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,11(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,37(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4,81(1H, d, $J=13\text{Hz}$), 6,85(2H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 6,93(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,42(1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 8,26(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

HPLC:

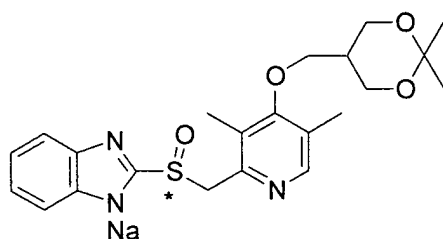
(Condições) coluna: CHIRALCEL OD-H (fabricada pela

Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm), fase móvel: hexano/etanol=4/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 36,7 minutos, excesso enantiomérico: 36 %ee

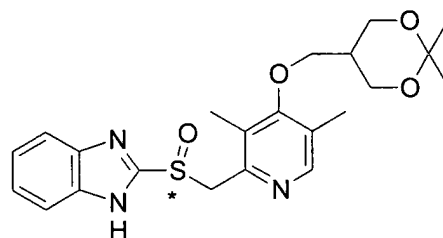
5 Exemplo 19 - sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 138



10 (19a) Isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 139



15 Uma solução em tolueno (desidratado)(2,22 ml)-água (2,3 μ l, 0,128 mmol) do 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (444 mg, 1,07 mmol) obtido separadamente da mesma maneira como descrito nas etapas de (11a) a (11g) do Exemplo 11 e tartarato de D-(-)-dietila (80,6 μ l, 0,471 mmol) foi agitada a 50°C durante 10 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se isopropóxido de titânio(IV) (63,2 μ l, 0,214 mmol) e a mistura resultante foi
20 agitada durante mais uma hora nas mesmas condições. Após a mistura ter resfriado à temperatura ambiente e se ter adicionado N,N-diisopropiletilamina

(59,6 µl, 0,342 mmol), a mistura resultante foi resfriada a 0°C. Após se ter adicionado por gotejamento hidroperóxido de cumeno (611 µl, 3,31 mmol sendo que o teor foi considerado como de 80 %) durante 5 minutos a de 0°C a 2°C, a mistura foi agitada a de 0°C a 7°C durante 3 horas e 35 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. Após se ter adicionado uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio à mistura de reação, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 20 g, solvente de eluição: gradiente de diclorometano, diclorometano/metanol=20/1). As frações contendo o composto titular foram recolhidas com acetato de etila e concentradas para se obter o composto titular (388 mg, rendimento: 84,4 %) como uma espuma incolor.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,32(3H, s), 1,36(3H, s), 2,02-2,13(1H, m), 2,16(3H, s), 2,20(3H, s), 3,74-3,85(4H, m), 4,00(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,70(1H, d, J=14Hz), 4,79(1H, d, J=14Hz), 7,26-7,34(2H, m), 7,59-7,70(2H, m), 8,18(1H, s).

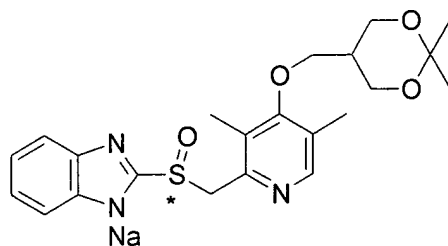
HPLC:

(Condições) coluna: CHIRALPAK AD-H (fabricada pela Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm φ × 25 cm), fase móvel: hexano/etanol=1/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 17,8 minutos, excesso enantiomérico: 94,4 %ee

(19b) sal de sódio do isômero óptico (com tempo de retenção longo) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 140



A uma solução em etanol (10 ml) do isômero óptico (com tempo de retenção longo) do 2-((((4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (379 mg, 0,882 mmol) obtido na etapa (19a), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (878 µl, 0,882 mmol porque a concentração foi considerada como sendo de 1,004M) à temperatura ambiente e a mistura foi concentrada. O resíduo foi submetido a destilação azeotrópica com etanol. O resíduo foi suspenso em éter de dietila, tratado com ultrassom, concentrado para se obter o composto titular (365 mg, rendimento: 91,7 %) como um sólido branco.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, s), 2,03-2,13(1H, m), 2,20(3H, s), 2,21(3H, s), 3,76-3,88(4H, m), 4,00(2H, dd, J=4, 12Hz), 4,38(1H, d, J=13Hz), 4,75(1H, d, J=13Hz), 6,81-6,90(2H, m), 7,40-7,47(2H, m), 8,23(1H, s).

HPLC:

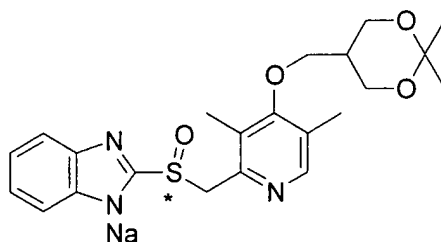
(Condições) coluna: CHIRALPAK AD-H (fabricada pela Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm φ × 25 cm), fase móvel: hexano/etanol=1/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 17,0 minutos, excesso enantiomérico: 94,9 %ee

rotação específica: α_D^{27,4}= -76,29(c=0,5, EtOH)

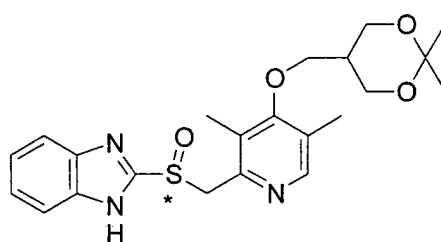
Exemplo 20 - sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-((((4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 141



(20a) Isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 142



5 Uma solução em tolueno (desidratado)(2,96 ml)-água (3,09 µl, 0,172 mmol) do 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (591 mg, 1,43 mmol) obtido separadamente da mesma maneira como descrito nas etapas de (11a) a (11g) do Exemplo 11 e tartarato de L-(+)-dietila (108 µl, 0,629 mmol) foi agitada a 10 50°C durante 5 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se isopropóxido de titânio(IV) (84,4 µl, 0,286 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante uma hora nas mesmas condições. Após a mistura ter resfriado à temperatura ambiente e se ter adicionado N,N-diisopropiletilamina (79,7 µl, 0,458 mmol), a mistura resultante foi resfriada a 0°C. Após se ter adicionado 15 por gotejamento hidroperóxido de cumeno (816 µl, 4,42 mmol sendo que o teor foi considerado como de 80 %) durante 10 minutos a de 0°C a 1°C, a mistura foi agitada durante 3 horas e 10 minutos nas mesmas condições. Após ser ter adicionado uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio à mistura de reação, a mistura foi extraída com acetato de etila. A 20 camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 20 g, solvente de eluição: gradiente de

diclorometano, diclorometano/metanol=20/1). As frações contendo o composto titular foram recolhidas com acetato de etila e concentradas para se obter o composto titular (498 mg, rendimento: 81,1 %) como uma espuma incolor.

5 RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,32(3H, s), 1,36(3H, s), 2,02-2,12(1H, m), 2,16(3H, s), 2,20(3H, s), 3,74-3,84(4H, m), 4,00(2H, dd, $J=4, 12\text{Hz}$), 4,70(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4,79(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,26-7,34(2H, m), 7,58-7,70(2H, m), 8,18(1H, s).

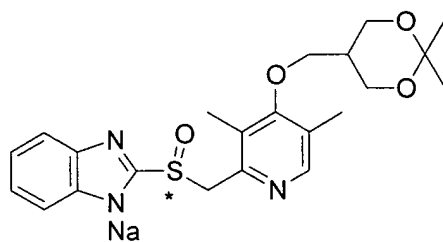
HPLC:

10 (Condições) coluna: CHIRALPAK AD-H (fabricada pela Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm), fase móvel: hexano/etanol=1/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 14,6 minutos, excesso enantiomérico: 95,4 %ee

15 (20b) sal de sódio do isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 143



20 A uma solução em etanol (10 ml) do isômero óptico (com tempo de retenção curto) do 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (480 mg, 1,12 mmol) obtido na etapa (20a), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (1,12 ml, 1,12 mmol porque a concentração foi considerada como sendo de 1,004M) à temperatura ambiente e a mistura foi concentrada. O resíduo foi

25 submetido a destilação azeotrópica com etanol. O resíduo foi suspenso em

éter de dietila, a suspensão foi tratada com ultrassom, concentrada para se obter o composto titular (447 mg, rendimento: 88,4 %) como um sólido branco.

5 RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, s), 2,03-2,14(1H, m), 2,21(6H, s), 3,76-3,87(4H, m), 4,00(2H, dd, $J=4$, 12Hz), 4,39(1H, d, $J=13$ Hz), 4,74(1H, d, $J=13$ Hz), 6,82-6,90(2H, m), 7,40-7,48(2H, m), 8,23(1H, s).

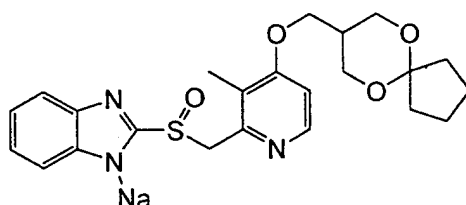
HPLC:

10 (Condições) coluna: CHIRALPAK AD-H (fabricada pela Daicel Chemical Industries Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm), fase móvel: hexano/etanol=1/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6 ml/min, Detecção: UV (254 nm)

(Resultados de análise): tempo de retenção: 14,4 minutos, excesso enantiomérico: 95,4 %ee

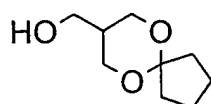
15 Exemplo 21 - sal de sódio de 2-(((4-(6,10-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 144



(21a) 6,10-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetanol

Fórmula 145



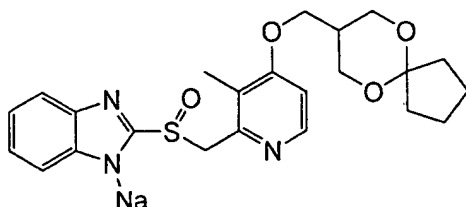
20 Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (9d) do Exemplo 9 usando-se 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol e ciclopentanona para se obter o composto titular (2,8 g, rendimento: 87 %) como óleo amarelo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,51-1,55(1H, m), 1,62-

1,72(4H, m), 1,83-1,94(4H, m), 3,73-3,80(4H, m), 3,99(2H, dd, J=4, 12 Hz).

(21b) sal de sódio de 2-(((4-(6,10-dioxaspiro [4,5]dec-8-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 146

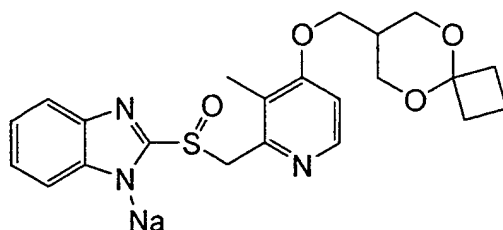


5 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e (6f) do Exemplo 6 usando 6,10-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetanol obtido na etapa (21a) para se obter o composto titular (180 mg, rendimento total: 8,1 %) como um sólido amarelo claro.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,52-1,62(4H, m), 1,75-1,86(4H, m), 2,08-2,16(1H, m), 2,17(3H, s), 3,72-3,82(2H, m), 3,92-4,02(2H, m), 4,09(2H, d, J=7 Hz), 4,36(1H, d, J=13 Hz), 4,80(1H, d, J=13 Hz), 6,83(2H, dd, J=3, 6 Hz), 6,93(1H, d, J=6 Hz), 7,42(2H, dd, J=3, 6 Hz), 8,27(1H, d, J=6 Hz).

15 Exemplo 22 - sal de sódio de 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 147

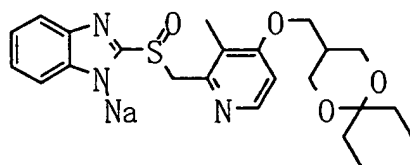


20 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (21a) e (21b) do Exemplo 21 usando 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol e ciclobutanona para se obter o composto titular (265 mg, rendimento total: 6,2 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,58-1,70(2H, m), 2,06-2,22(5H, m), 2,17(3H, s), 3,66-3,76(2H, m), 3,86-3,96(2H, m), 4,07(2H, d, $J=6$ Hz), 4,37(1H, d, $J=13$ Hz), 4,79(1H, d, $J=13$ Hz), 6,85(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 6,93(1H, d, $J=6$ Hz), 7,44(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 8,26(1H, d, $J=6$ Hz).

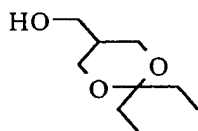
5 Exemplo 23 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dietil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 148



(23a) (2,2-dietil-1,3-dioxan-5-il)metanol

Fórmula 149

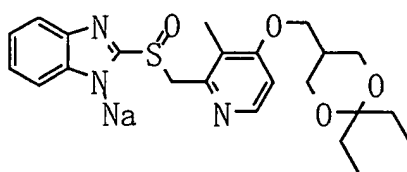


10 Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (9d) do Exemplo 9 usando 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, e 3-pentanona para se obter o composto titular (1,5 g, rendimento: 46 %) como um óleo amarelo claro.

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,87(3H, t, $J=7$ Hz), 0,88(3H, t, $J=7$ Hz), 1,46-1,51(1H, m), 1,70(2H, q, $J=7$ Hz), 1,78(2H, q, $J=7$ Hz), 3,70-3,88(4H, m), 3,96-4,10(2H, m).

(23b) sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dietil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 150

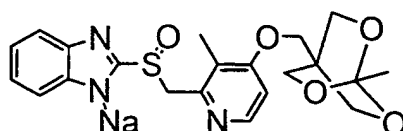


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e (6f) do Exemplo 6 usando (2,2-dietil-1,3-dioxan-5-il)metanol obtido na etapa (23a) para se obter o composto titular (164 mg, rendimento total: 9,7 %) como um sólido amarelo claro.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 0,80(6H, t, $J=7$ Hz), 1,63(2H, q, $J=7$ Hz), 1,70(2H, q, $J=7$ Hz), 2,01-2,12(1H, m), 2,18(3H, s), 3,50-3,80(2H, m), 3,94-4,20(2H, m), 4,12(2H, d, $J=7$ Hz), 4,37(1H, d, $J=13$ Hz), 4,81(1H, d, $J=13$ Hz), 6,84(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 6,92(1H, d, $J=6$ Hz), 7,42(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 8,26(1H, d, $J=6$ Hz).

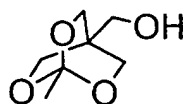
10 Exemplo 24 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-((1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 151



(24a) (1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metanol

15 Fórmula 152



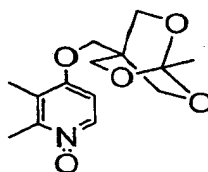
Uma mistura de pentaeritritol (15 g, 110 mmol), ortoacetato de trietila (20,2 ml, 110 mmol), e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (947 mg, 5,5 mmol) foi agitada a 100°C durante 30 minutos. A temperatura da mistura foi elevada adicionalmente a 130°C e a mistura foi agitada durante 30

minutos. À mistura de reação adicionou-se trietilamina (1,53 ml, 11 mmol) e a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila) para se obter o composto titular (8,5 g, rendimento: 48,2 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,47(3H, s), 3,46(2H, d, $J=4$ Hz), 4,02(6H, s).

(24b) 2,3-dimetil-4-((1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)piridina 1-óxido

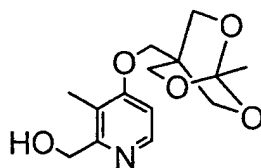
Fórmula 153



A uma solução de sulfóxido de dimetila (30 ml) do (1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metanol (4,5 g, 28,1 mmol) obtido na etapa (24a), adicionou-se hidreto de sódio, em óleo (1,29 g, 29,5 mmol sendo que o teor foi considerado como de 55 %), à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (3,99 g, 25,3 mmol), que foi agitado a 60°C durante 3 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (7,46 g, rendimento: 81 %) como um óleo amarelo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,50(3H, s), 2,20(3H, s), 2,54(3H, s), 3,77(2H, s), 4,15(6H, s), 6,53(1H, d, $J=6$ Hz), 8,14(1H, d, $J=6$ Hz).

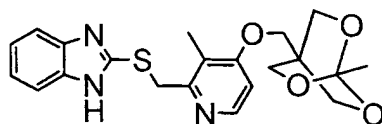
(24c) (3-metil-4-((1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)piridin-2-il)metanol

Fórmula 154

Uma mistura de 2,3-dimetil-4-((1-metil-2,6,7-trioxabicyclo
[2.2.2]oct-4-il)metóxi)piridina 1-óxido(6,4 g, 22,8 mmol) obtido na etapa
(24b) e anidrido acético (20 ml) foi agitada a 80°C durante uma hora. Após
5 resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob
pressão reduzida. Ao resíduo adicionou-se metanol (30 ml) e uma solução
aquosa de hidróxido de sódio 5N (10 ml) e a mistura foi agitada à temperatura
ambiente durante 15 horas. A mistura de reação foi concentrada e adicionou-
se acetato de etila ao resíduo. A mistura foi lavada com uma solução salina
10 saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro,
filtrada, e concentrada. O resíduo resultante (sólido) foi lavado com éter de
dietila e recolhido por meio de filtração para se obter o composto titular (1,5
g, rendimento: 28,7 %) como um sólido amarelo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm; 1,50(3H, s), 2,04(3H, s),
15 3,80(2H, s), 4,15(6H, s), 4,65(2H, s), 4,77(1H, br s), 6,60(1H, d, J=6 Hz),
8,29(1H, d, J=6 Hz).

(24d) 2-(((3-metil-4-((1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-
il)metóxi)piridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 155

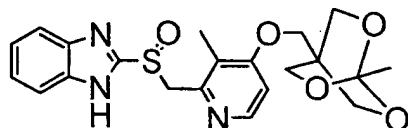
20 A uma solução em tetraidrofurano (desidratado, 20 ml) do (3-
metil-4-((1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)piridin-2-
il)metanol (0,37 g, 1,32 mmol) obtido na etapa (24c) e trietilamina (0,368 ml,

2,64 mmol), adicionou-se por gotejamento cloreto de metanossulfonila (153 μ l, 1,98 mmol) em uma atmosfera de nitrogênio a de 1°C a 4°C. A mistura resultante foi agitada nas mesmas condições durante 1,5 hora. Além disso, adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol (204 mg, 1,52 mmol) na mistura e isto
 5 foi agitado à temperatura ambiente durante 18 horas. Após a mistura de reação ter sido concentrada, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (230 mg, rendimento: 40,9 %) como uma espuma amarela clara.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,50(3H, s), 2,27(3H, s), 3,80(2H, s), 4,15(6H, s), 4,38(2H, s), 6,65(1H, d, J=6 Hz), 7,15-7,21(2H, m), 7,36-7,68(2H, m), 8,35(1H, d, J=6 Hz).

(24e) 2-(((3-metil-4-((1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

15 Fórmula 156



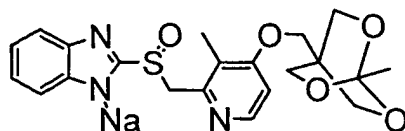
A uma solução em tolueno-metanol (10:1) (20 ml) do 2-(((3-metil-4-((1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)piridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (230 mg, 556 μ mol) obtido na etapa (24d), adicionou-se por gotejamento uma solução em tolueno-metanol (10:1) (5 ml)
 20 do ácido 3-cloroperbenzóico (133 mg, 0,5 mmol sendo que o teor foi considerado como de 65 %) em uma atmosfera de nitrogênio a de -50°C a -60°C durante 5 minutos e a mistura foi agitada nas mesmas condições durante 3,5 horas. À mistura de reação adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, que foi extraída com acetato de etila. A camada
 25 orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH

sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol) para se obter o composto titular (143 mg, rendimento: 59,9 %) como uma espuma amarela clara.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm; 1,50(3H, s), 2,17(3H, s), 3,76(2H, s), 4,12(6H, s), 4,63(1H, d, J=14 Hz), 4,79(1H, d, J=14 Hz), 6,60(1H, d, J=6 Hz), 7,30-7,38(2H, m), 7,47-7,56(1H, m), 7,76-7,86(1H, m), 8,30(1H, d, J=6 Hz), 11,05(1H, br s).

(24f) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-((1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 157

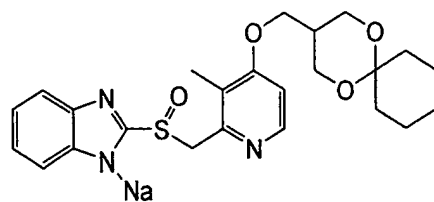


A uma solução em etanol (5 ml) do 2-(((3-metil-4-((1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (143 mg, 333 μmol) obtido na etapa (24e), adicionou-se uma
15 solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (333 μl, 333 μmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 0,5 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em etanol. Em seguida, adicionou-se éter de dietila à solução, e isto foi sonificado. O sólido gerado foi filtrado em uma atmosfera de nitrogênio e secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular
20 (150 mg, rendimento: 100 %) como um sólido amarelo claro.

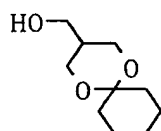
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,33(3H, s), 2,19(3H, s), 3,92(2H, s), 4,04(6H, s), 4,35(1H, d, J=15 Hz), 4,82(1H, d, J=15 Hz), 6,82-6,87(3H, m), 7,42(2H, dd, J=3, 6 Hz), 8,26(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 25 - sal de sódio de 2-(((4-(1,5-dioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 158



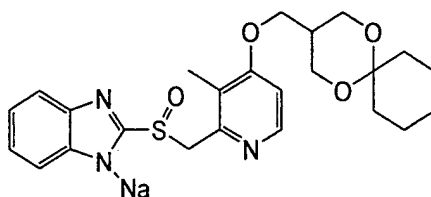
(25a) 1,5-dioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetanol

Fórmula 159

Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (1a) do Exemplo 1 usando 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol e ciclo-hexanona para se obter o composto titular (2,26 g, rendimento: 65 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,37-1,46(2H, m), 1,47-1,57(4H, m), 1,68-1,76(2H, m), 1,77-1,90(3H, m), 3,74-3,81(4H, m), 4,02(2H, dd, $J=4, 12$ Hz).

(25b) sal de sódio de 2-(((4-(1,5-dioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 160

Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e (6f) do Exemplo 6 usando 1,5-dioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetanol obtido na etapa (25a) para se obter o composto titular (125 mg, rendimento total: 8,4 %) como um sólido amarelo claro.

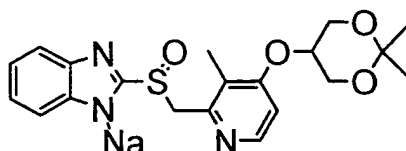
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1,30-1,48(6H, m), 1,64-1,76(4H, m), 2,06-2,15(1H, m), 2,18(3H, s), 3,73-3,82(2H, m), 3,96-4,03(2H,

m), 4,11(2H, d, J=7 Hz), 4,44(1H, d, J=13 Hz), 4,81(1H, d, J=13 Hz), 6,90-6,98(3H, m), 7,47(2H, dd, J=3, 6 Hz), 8,25(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 26 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)óxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

5

Fórmula 161



Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e (6f) do Exemplo 6 usando 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ol obtido na etapa (9a) para se obter o composto titular (530 mg, rendimento total: 18 %) como um sólido amarelo claro.

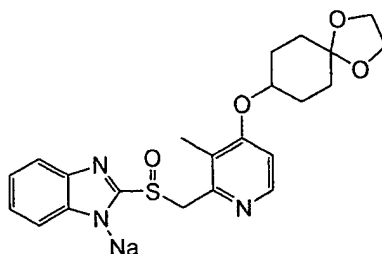
10

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,34(3H, s), 1,40(3H, s), 2,23(3H, s), 3,79(2H, dd, J=3, 12 Hz), 4,12(2H, dd, J=3, 12 Hz), 4,39(1H, d, J=13 Hz), 4,46-4,54(1H, m), 4,82(1H, d, J=13 Hz), 6,86-6,94(3H, m), 7,42-7,48(2H, m), 8,23(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 27 - sal de sódio de 2-(((4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

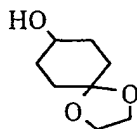
15

Fórmula 162



(27a) 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol

Fórmula 163

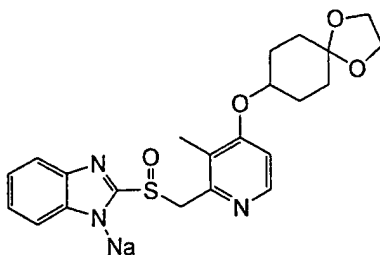


Da mesma maneira que no exemplo 9a repetiu-se usando monoetileno cetal de 1,4-ciclo-hexanodiona para se obter o composto titular (2,6 g, rendimento: 79 %) como um óleo amarelo claro.

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,53-1,71(4H, m), 1,77-1,93(4H, m), 3,75-3,85(1H, m), 3,93-3,96(4H, m).

(27b) sal de sódio de 2-(((4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 164

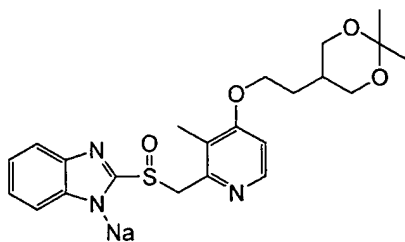


10 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e (6f) do Exemplo 6 usando 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol obtido na etapa (27a) para se obter o composto titular (230 mg, rendimento total: 7,3 %) como um sólido amarelo claro.

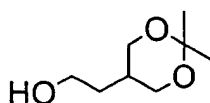
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 1,57-1,94(8H, m), 2,17(3H, s), 3,87(4H, s), 4,35(1H, d, $J=13$ Hz), 4,62-4,68(1H, m), 4,79(1H, d, $J=13$ Hz), 6,84(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 6,97(1H, d, $J=6$ Hz), 7,43(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 8,23(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 28 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 165



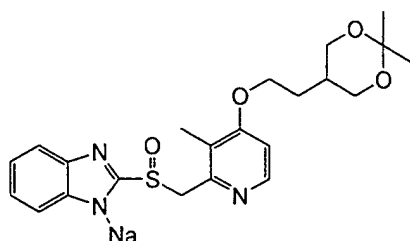
(28a) 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)etanol

Fórmula 166

A uma solução em acetona (30 ml) do 2-(hidroximetil)butano-1,4-diol (3,4 g, 28,3 mmol) obtido de acordo com o método descrito em *J. Med. Chem.*,30(9),1636-1642(1987), adicionou-se monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (244 mg, 2,83 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 15 horas. À mistura de reação adicionou-se trietilamina (394 µl, 2,83 mmol) e a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila) para se obter o composto titular (1,0 g, rendimento: 22 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,42(6H, s), 1,54-1,62(2H, m), 1,90-2,02(1H, m), 3,58-3,76(4H, m), 3,94(2H, dd, $J=4, 12$ Hz).

(28b) sal de sódio de 2-(((4-(2-(2,2-dimetil-1,3dioxan-5-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 167

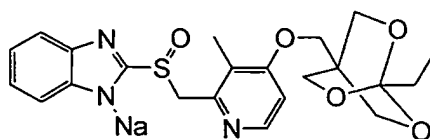
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e

(6f) do Exemplo 6 usando 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)etanol obtido na etapa (28a) para se obter o composto titular (58 mg, rendimento total: 2,0 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,28(3H, s), 1,34(3H, s), 1,64-1,72(2H, m), 1,83-1,92(1H, m), 2,16(3H, s), 3,54-3,63(2H, m), 3,83(2H, dd, $J=4, 16$ Hz), 4,06(2H, t, $J=6$ Hz), 4,38(1H, d, $J=13$ Hz), 4,75(1H, d, $J=13$ Hz), 6,85(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 6,91(1H, d, $J=6$ Hz), 7,43(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 8,26(1H, d, $J=6$ Hz).

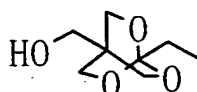
Exemplo 29 - sal de sódio de 2-(((4-((1-etil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 168



(29a) (1-etil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metanol

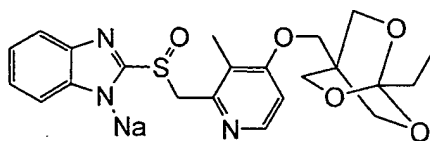
Fórmula 169



Da mesma maneira que no exemplo 24 repetiu-se usando ortopropionato de trietila (15 g, 110 mmol) para se obter o composto titular (14 g, rendimento: 73 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,96(3H, t, $J=7$ Hz), 1,71(2H, q, $J=7$ Hz), 3,47(2H, d, $J=4$ Hz), 4,02(6H, s).

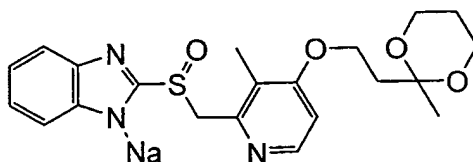
(29b) sal de sódio de 2-(((4-((1-etil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 170

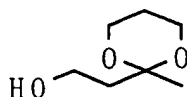
Da mesma maneira que no exemplo 24 repetiu-se usando (1-
etil-2,6,7-trioxabicclo[2.2.2]oct-4-il)metanol obtido na etapa (29a) para se
obter o composto titular (145 mg, rendimento total: 1,7 %) como um sólido
5 amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,86(3H, t, $J=7$ Hz),
1,59(2H, q, $J=7$ Hz), 2,19(3H, s), 3,92(2H, s), 4,04(6H, s), 4,35(1H, d, $J=13$
Hz), 4,82(1H, d, $J=13$ Hz), 6,80-6,90(3H, m), 7,42(2H, dd, $J=3, 6$ Hz),
8,26(1H, d, $J=6$ Hz).

10 Exemplo 30 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(2-metil-1,3-
dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 171

(30a) 2-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)etanol

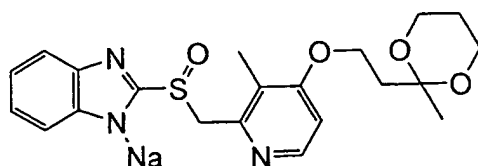
Fórmula 172

15 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (8a) e (8b)
do Exemplo 8, usando acetoacetato de etila para se obter o composto titular
(5,4 g, rendimento total: 49 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,49(3H, s), 1,91(2H, t, $J=6$
Hz), 1,90-2,40(2H, m), 3,00(1H, t, $J=6$ Hz), 3,80-4,06(6H, m).

(30b) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 173

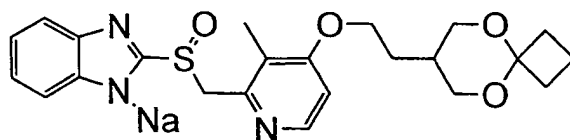


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (8c) a (8g) do Exemplo 8, usando 2-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)etanol obtido na etapa (30a) para se obter o composto titular (113 mg, rendimento total: 2,5 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,39(3H, s), 1,46-1,70(2H, m), 2,12-2,19(2H, m), 2,16(3H, s), 3,76-3,90(4H, m), 4,11(2H, t, J=7 Hz), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,79(1H, d, J=13 Hz), 6,82-6,92(2H, m), 6,90(1H, d, J=6 Hz), 7,38-7,48(2H, m), 8,24(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 31 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 174



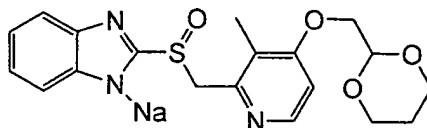
Da mesma maneira que no exemplo 28 repetiu-se usando ciclobutanona para se obter o composto titular (80 mg, rendimento total: 0,8 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,57-1,67(4H, m), 1,86-1,96(1H, m), 2,05-2,18(4H, m), 2,16(3H, s), 3,40-3,50(2H, m), 3,82(2H, dd, J=4, 11 Hz), 4,06(2H, t, J=7 Hz), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,78(1H, d, J=13 Hz), 6,85(2H, dd, J=3, 6 Hz), 6,90(1H, d, J=6 Hz), 7,43(2H, dd, J=3, 6 Hz),

8,26(1H, d, J=6 Hz).

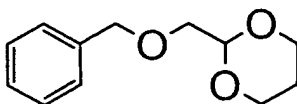
Exemplo 32 - sal de sódio de 2-(((4-(1,3-dioxan-2-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 175



5 (32a) 2-((benzilóxi)metil)-1,3-dioxano

Fórmula 176

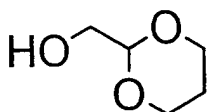


Uma mistura de benziloxiacetaldeído (3,6 g, 24 mmol), 1,3-propanodiol (5,2 ml, 72 mmol), ortoformiato de trietila (4 ml, 24 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (414 mg, 2,45 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 17 horas. À mistura de reação adicionou-se trietilamina (669 µl, 4,8 mmol), que foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila) para se obter o composto titular (2,9 g, rendimento: 58 %) como um óleo amarelo claro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm; 1,22(1H, t, J=7 Hz), 2,04-2,20(1H, m), 3,49(2H, d, J=4 Hz), 3,80(2H, dt, J=2, 12 Hz), 4,14(2H, dd, J=5, 11 Hz), 4,59(2H, s), 4,76(1H, t, J=4 Hz), 7,20-7,42(5H, m).

(32b) 1,3-dioxan-2-ilmetanol

Fórmula 177



20

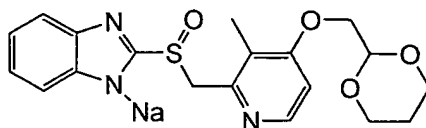
A uma solução em metanol (50 ml) do 2-((benzilóxi)metil)-

1,3-dioxano (2,9 g, 13,9 mmol) obtido na etapa (32a), adicionou-se 10 % de paládio sobre carbono (760 mg) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente em uma atmosfera de hidrogênio durante 2 dias. A mistura de reação foi filtrada com celite e lavada com acetato de etila. Em seguida, o solvente do filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida para se obter um produto bruto do composto titular (860 mg, rendimento: 52,4 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,34-1,44(1H, m), 1,86(1H, t, $J=5$ Hz), 2,04-2,20(1H, m), 3,60(2H, dd, $J=4, 6$ Hz), 3,82(2H, dt, $J=2, 12$ Hz), 4,15(2H, dd, $J=5, 11$ Hz), 4,66(1H, t, $J=5$ Hz).

(32c) sal de sódio de 2-(((4-(1,3-dioxan-2-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 178

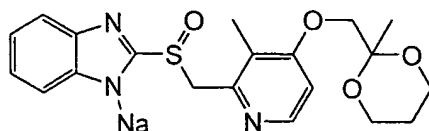


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e (6f) do Exemplo 6 usando 1,3-dioxan-2-ilmetanol obtido na etapa (32b) para se obter o composto titular (148 mg, rendimento total: 10 %) como um sólido amarelo claro.

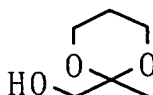
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1,33-1,42(1H, m), 1,84-1,98(1H, m), 2,16(3H, s), 3,74-3,84(2H, m), 3,98-4,08(4H, m), 4,37(1H, d, $J=13$ Hz), 4,80(1H, d, $J=13$ Hz), 4,92(1H, t, $J=4$ Hz), 6,84(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 6,91(1H, d, $J=6$ Hz), 7,42(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 8,25(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 33 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-((2-metil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 179



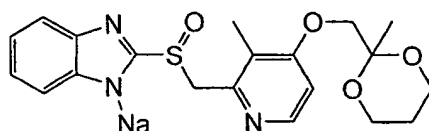
(33a) (2-metil-1,3-dioxan-2-il)metanol

Fórmula 180

Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (32a) e (32b) do Exemplo 32 usando 1-benzilóxi-2-propanona para se obter o composto titular (1,51 g, rendimento total: 37 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,43(3H, s), 1,92-2,20(2H, m), 3,53(2H, d, $J=6$ Hz), 3,86-4,06(4H, m).

(33b) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-((2-metil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 181

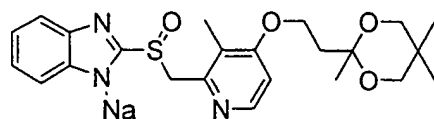
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e (6f) do Exemplo 6 usando (2-metil-1,3-dioxan-2-il)metanol obtido na etapa (33a) para se obter o composto titular (220 mg, rendimento total: 8,6 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1,45(3H, s), 1,57-1,67(2H, m), 2,19(3H, s), 3,88(4H, t, $J=6$ Hz), 4,09(2H, s), 4,36(1H, d, $J=13$ Hz), 4,80(1H, d, $J=13$ Hz), 6,84(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 6,98(1H, d, $J=6$ Hz), 7,42(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 8,25(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 34 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(2,5,5-trimetil-

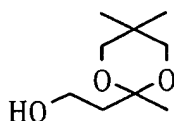
1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 182



(34a) 2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etanol

Fórmula 183

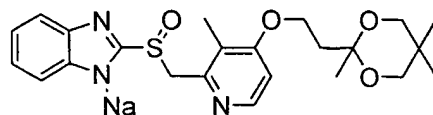


5 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (8a) e (8b) do Exemplo 8 usando acetoacetato de etila, e 2,2-dimetil-1,3-propanodiol para se obter o composto titular (7,3 g, rendimento total: 55 %) como um óleo amarelo claro.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,81(3H, s), 1,16(3H, s), 1,44(3H, s), 1,93(2H, t, J=6 Hz), 3,06(1H, t, J=6 Hz), 3,42(2H, d, J=12 Hz), 3,68(2H, d, J=12 Hz), 3,82-3,92(2H, m).

(34b) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 184



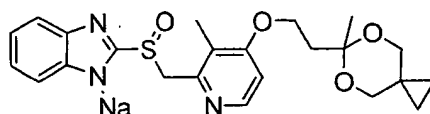
15 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e (6f) do Exemplo 6 usando 2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etanol obtido na etapa (34a) para se obter o composto titular (196 mg, rendimento total: 7,2 %) como um sólido amarelo claro.

20 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 0,83(3H, s), 0,94(3H, s), 1,38(3H, s), 2,12-2,20(2H, m), 2,16(3H, s), 3,39(2H, d, J=11 Hz), 3,51(2H,

d, J=11 Hz), 4,13(2H, t, J=3 Hz), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,78(1H, d, J=13 Hz), 6,84(2H, dd, J=3, 6 Hz), 6,88(1H, d, J=6 Hz), 7,42(2H, dd, J=3, 6 Hz), 8,25(1H, d, J=6 Hz).

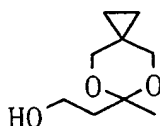
Exemplo 35 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(6-metil-5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 185



(35a) 2-(6-metil-5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-il)etanol

Fórmula 186

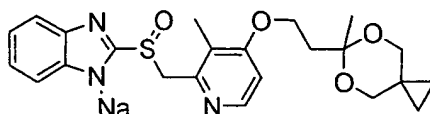


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (8a) e (8b) do Exemplo 8, usando acetoacetato de etila e 1,1-bis(hidroximetilciclopropano) para se obter o composto titular (2,9 g, rendimento total: 36 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm; 0,38(2H, t, J=6 Hz), 0,62(2H, t, J=6 Hz), 1,54(3H, s), 1,96(2H, t, J=6 Hz), 3,04(1H, t, J=6 Hz), 3,16(2H, d, J=12 Hz), 3,84-3,92(2H, m), 4,20(2H, d, J=12 Hz).

(35b) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(6-metil-5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 187



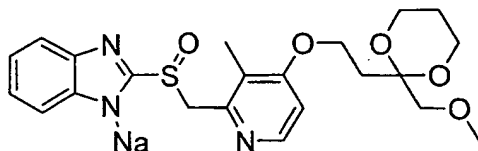
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e (6f) do Exemplo 6 usando 2-(6-metil-5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-il)etanol obtido

na etapa (35a) para se obter o composto titular (163 mg, rendimento total: 5,5 %) como um sólido amarelo claro.

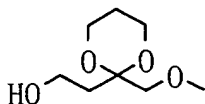
5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,34-0,50(4H, m), 1,46(3H, s), 2,18(3H, s), 2,22(2H, t, J=6 Hz), 3,45(2H, d, J=11 Hz), 3,76(2H, d, J=11 Hz), 4,16(2H, t, J=7 Hz), 4,39(1H, d, J=13 Hz), 4,78(1H, d, J=13 Hz), 6,86(2H, dd, J=3, 6 Hz), 6,91(1H, d, J=6 Hz), 7,43(2H, dd, J=3, 6 Hz), 8,26(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 36 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(2-(metoximetil)-1,3-dioxan-2-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

10

Fórmula 188

(36a) 2-(2-(2-(metoximetil)-1,3-dioxan-2-il)etanol

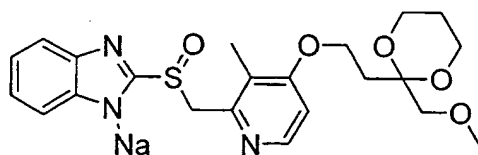
Fórmula 189

15 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (8a) e (8b) do Exemplo 8 usando 4-metoxiacetoacetato de metila para se obter o composto titular (4,5 g, rendimento total: 34 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,58-1,70(1H, m), 1,80-1,96(1H, m), 2,03(2H, t, J=6 Hz), 2,86(1H, t, J=6 Hz), 3,43(3H, s), 3,62(2H, s), 3,76-3,84(2H, m), 3,90-4,04(4H, m).

20 (36b) sal de sódio de 2-(((4-(2-(2-(metoximetil)-1,3-dioxan-2-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 190

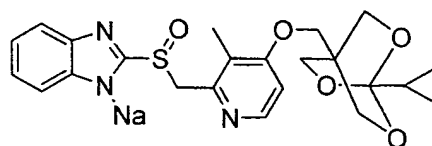


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e (6f) do Exemplo 6 usando 2-(2-(metoximetil)-1,3-dioxan-2-il)etanol obtido na etapa (36a) para se obter o composto titular (304 mg, rendimento total: 7,0 %) como um sólido amarelo claro.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,50-1,70(2H, m), 2,16(3H, s), 2,20(2H, t, $J=7$ Hz), 3,29(3H, s), 3,52(2H, s), 3,80-3,90(4H, m), 4,09(2H, t, $J=7$ Hz), 4,37(1H, d, $J=13$ Hz), 4,78(1H, d, $J=13$ Hz), 6,83(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 6,87(1H, d, $J=6$ Hz), 7,41(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 8,25(1H, d, $J=6$ Hz).

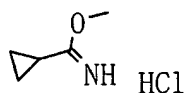
10 Exemplo 37 - sal de sódio de 2-(((4-((1-ciclopropil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 191



(37a) Cloridrato de ciclopropanocarboxiimidato de metila

Fórmula 192



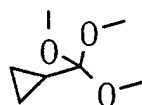
15 A uma mistura em solução de ciclopropanocarbonitrila (15 g, 224 mmol), injetou-se éter de dietila (200 ml), e metanol (10 ml), cloreto de hidrogênio sob resfriamento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 17 horas. Após o solvente da mistura de reação ter sido
20 removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se éter de dietila ao

resíduo e o sólido gerado foi recolhido por meio de filtração sob atmosfera de nitrogênio para se obter o composto titular (29 g, rendimento: 95,5 %) como um sólido amarelo claro.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,10-1,24(4H, m), 2,06-2,38(1H, m), 3,99(3H, s), 10,8(1H, br s), 12,1(1H, br s).

(37b) (trimetoximetil)ciclopropano

Fórmula 193

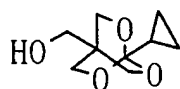


A uma solução em n-hexano (75 ml) de cloridrato de ciclopropanocarboxiimidato de metila (17,4 g, 128 mmol) obtido na etapa
10 (37a), adicionou-se metanol (25,9 ml, 640 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3,5 dias. O cloreto de amônio precipitado foi removido por meio de filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter um produto bruto do composto titular (7,5 g, rendimento: 40 %) como um óleo amarelo claro.

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,47-0,56(2H, m), 0,58-0,67(2H, m), 0,84-0,94(1H, m), 3,29(9H, s).

(37c) (1-ciclopropil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metanol

Fórmula 194

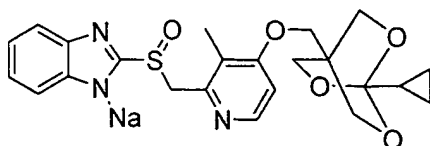


Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (24a) do
20 Exemplo 24 usando (trimetoximetil)ciclopropano (9,8 g, 67,2 mmol) obtido na etapa (37b) para se obter o composto titular (11,9 g, rendimento: 95 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,42-0,52(2H, m), 0,58-0,68(2H, m), 0,86-0,96(1H, m), 3,46(2H, s), 4,02(6H, s).

(37d) sal de sódio de 2-(((4-((1-ciclopropil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 195

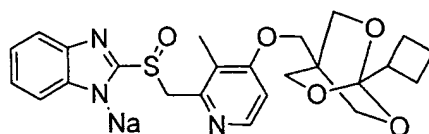


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (24b) a (24f) do Exemplo 24 usando-se (1-ciclopropil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metanol obtido na etapa (37c) acima para se obter o composto titular (147 mg, rendimento total: 3,2 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 0,35-0,54(4H, m), 1,06-1,18(1H, m), 2,19(3H, s), 3,92(2H, s), 4,04(6H, s), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,80(1H, d, J=13 Hz), 6,82-6,94(3H, m), 7,44(2H, dd, J=3, 6 Hz), 8,27(1H, d, J=6 Hz).

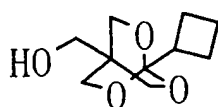
Exemplo 38 - sal de sódio de 2-(((4-((1-ciclobutil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 196



(38a) (1-ciclobutil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metanol

Fórmula 197

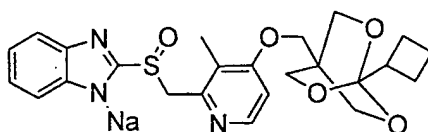


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (37a) a (37c) do Exemplo 37 usando ciclobutanocarbonitrila para se obter o composto titular (15 g, rendimento total: 51 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,70-2,30(7H, m), 3,47(2H, s), 4,03(6H, s).

(38b) sal de sódio de 2-(((4-((1-ciclobutil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 198

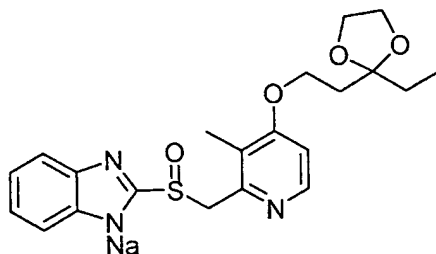


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (24b) a (24f) do Exemplo 24 usando (1-ciclobutil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)metanol obtido na etapa (38a) acima para se obter o composto titular (56 mg, 2,3 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 1,60-1,86(4H, m), 1,94-2,07(3H, m), 2,19(3H, s), 3,92(2H, s), 4,05(6H, s), 4,33(1H, d, $J=13$ Hz), 4,83(1H, d, $J=13$ Hz), 6,78-6,90(3H, m), 7,38-7,48(2H, m), 8,26(1H, d, $J=6$ Hz).

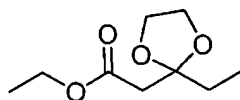
Exemplo 39 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 199



(39a) (2-etil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de etila

Fórmula 200

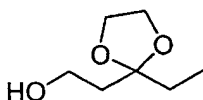


Uma mistura de 3-oxopentanoato de etila (5 g, 34,7 mmol), etileno glicol (10,8 g, 174 mmol), ortoformiato de trietila (5,14 g, 34,7 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (598 mg, 3,14 mmol) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação, adicionou-se heptano e acetato de etila à solução diluída, que foi lavada com água. A camada orgânica foi lavada com uma solução salina saturada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em heptano e submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel NH (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=1/0→10/1) para se obter o composto titular (3,85 g, rendimento: 58,9 %) como óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,94(3H, t, J=8 Hz), 1,27(3H, t, J=7 Hz), 1,83(2H, q, J=8 Hz), 2,65(2H, s), 3,89-4,03(4H, m), 4,15(2H, q, J=7 Hz).

(39b) 2-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)etanol

Fórmula 201



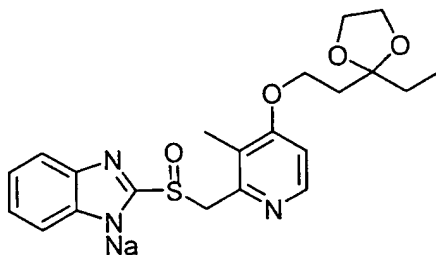
A uma suspensão em tetraidrofurano (50 ml) de hidreto de lítio alumínio (800 mg, 21,1 mmol), adicionou-se (2-etil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de etila (3,85 g, 20,5 mmol) sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e 30 minutos e resfriada em gelo. Em seguida, adicionou-se sequencialmente água (0,8 ml), uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15 % (0,8 ml), e água (2,4 ml) à mistura sob resfriamento com gelo. Adicionou-se sulfato de magnésio à mistura e isto foi filtrado através de sílica-gel. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (2,76 g, 92,1 %) como um óleo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,92(3H, t, J=8 Hz), 1,68(2H, q, J=8 Hz), 1,93(2H, t, J=5 Hz), 2,82(1H, t, J=5 Hz), 3,76(2H, q, J=5

Hz), 3,96-4,05(4H, m).

(39c) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(2-propil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 202

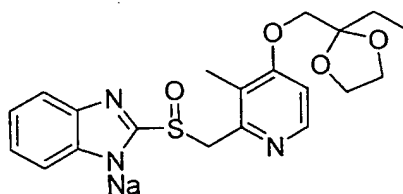


5 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (3c) a (3h) do Exemplo 3 usando-se 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido e 2-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)etanol para se obter o composto titular(422 mg, 6 etapas: 25 %) como um sólido amarelo claro.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 0,87(3H, t, J=8 Hz), 1,64(2H, q, J=8 Hz), 2,07(2H, t, J=7 Hz), 2,17(3H, s), 3,85-3,94(4H, m), 4,09(2H, t, J=7 Hz), 4,40(1H, d, J=13 Hz), 4,80(1H, d, J=13 Hz), 6,83-6,90(2H,m), 6,94(1H, d, J=6 Hz), 7,41-7,49(2H, m), 8,27(1H, d, J=6 Hz).

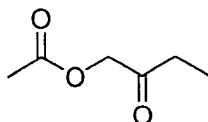
Exemplo 40 - sal de sódio de 2-(((4-((2-etil-1,3-dioxolan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

15 Fórmula 203



(40a) acetato de 2-oxobutila

Fórmula 204



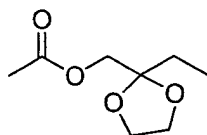
Uma mistura de 1-bromobutan-2-ona (10 g, 66,2 mmol),

acetato de potássio (7,8 g, 79,4 mmol), e N,N-dimetilformamida (50 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 5 dias. Adicionou-se água à mistura de reação e isto foi extraído com éter de dietila duas vezes. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com uma solução salina saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (8,24 g) em forma de uma mistura com N,N-dimetilformamida.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,10(3H, t, $J=7$ Hz), 2,14(3H, s), 2,45 (2H, q, $J=7$ Hz), 4,66(2H, s).

(40b) acetato de (2-etil-1,3-dioxolan-2-il)metila

Fórmula 205

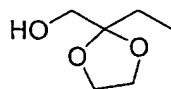


Uma mistura de 2-oxobutila acetato (4 g) obtido na etapa (40a), etileno glicol (7,82 g, 126 mmol), ortoformiato de trietila (3,73 g, 25,2 mmol) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (479 mg, 2,52 mmol) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação adicionou-se água e acetato de etila, e isto foi repartido. A camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em heptano-etila acetato e submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel NH (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=20/1 $\rightarrow$ 5/1) para se obter o composto titular (1,4 g, rendimento de 2 etapas: 25 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,93(3H, t, $J=7$ Hz), 1,73(2H, q, $J=7$ Hz), 2,09(3H, s), 3,96-4,03(4H, m), 4,03(2H, s).

(40c) (2-etil-1,3-dioxolan-2-il)metanol

Fórmula 206

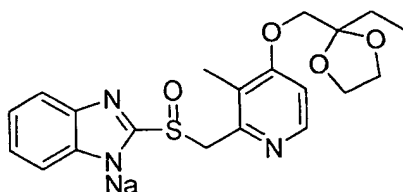


Uma mistura de (2-etil-1,3-dioxolan-2-il) acetato de metila (1,39 g, 7,94 mmol), carbonato de potássio (2,19 g, 15,9 mmol), tetraidrofurano (20 ml) e água (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas e 50 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob
5 pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila ao resíduo, que foi submetido a filtração através de um leito de NH sílica-gel. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (0,75 g, 71,5 %) como óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,93(3H, t, $J=8$ Hz),
10 1,71(2H, q, $J=8$ Hz), 1,95-2,03(1H, br), 3,53(2H, d, $J=4$ Hz), 3,96-4,06(4H, m).

(40d) sal de sódio de 2-(((4-((2-etil-1,3-dioxolan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

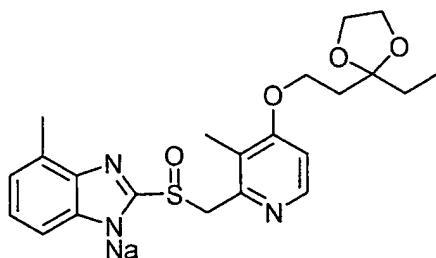
Fórmula 207



15 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (3c) a (3h) do Exemplo 3 usando 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido e (2-etil-1,3-dioxolan-2-il)metanol para se obter o composto titular (355 mg, 6 etapas: 9,6 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 0,87(3H, t, $J=8$ Hz),
20 1,74(2H, q, $J=8$ Hz), 2,17(3H, s), 3,87-4,00(4H, m), 3,96(2H, s), 4,39(1H, d, $J=13$ Hz), 4,80(1H, d, $J=13$ Hz), 6,84-6,91(2H, m), 6,94(1H, d, $J=6$ Hz), 7,41-7,47(2H, m), 8,25(1H, d, $J=6$ Hz).

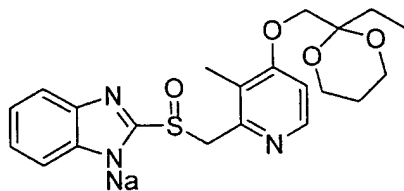
Exemplo 41 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-4-metil-1H-benzimidazol

Fórmula 208

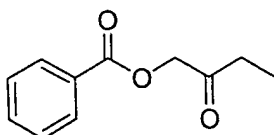
Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (39c) usando 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido e 2-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)etanol exceto que se usou 4-metil-1H-benzimidazol-2-tiol obtido na etapa (54a) do Exemplo 54 em lugar de 2-mercaptobenzimidazol na etapa (39c) do Exemplo 39 para se obter o composto titular (490 mg, 6 etapas: 27 %) como um pó branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,85(3H, t, J=8 Hz), 1,62(2H, q, J=8 Hz), 2,05(2H, t, J=7 Hz), 2,17(3H, s), 2,45(3H, s), 3,83-3,92(4H, m), 4,07(2H, t, J=7 Hz), 4,42(1H, d, J=13 Hz), 4,75(1H, d, J=13 Hz), 6,63(1H, d, J=7 Hz), 6,73(1H, t, J=7 Hz), 6,91(1H, d, J=6 Hz), 7,24(1H, d, J=8 Hz), 8,25(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 42 - sal de sódio de 2-(((4-((2-etil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 209

(42a) benzoato de 2-oxobutyla

Fórmula 210

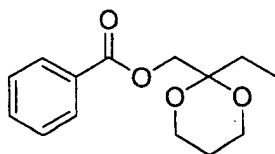
Uma mistura de 1-bromobutan-2-ona (7,2 g, 47,7 mmol),

benzoato de sódio (7,56 g, 52,4 mmol), e N,N-dimetilformamida (72 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e 45 minutos. Adicionou-se éter de dietila à mistura de reação e a mistura foi lavada com água e uma solução salina saturada, secada sobre sulfato de magnésio, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (9,5 g, quantitativamente) como um óleo castanho claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,13(3H, t, $J=7$ Hz), 2,54(2H, q, $J=7$ Hz), 4,89(2H, s), 7,43-7,49(2H, m), 7,57-7,62(1H, m), 8,08-8,12(2H, m).

(42b) benzoato de (2-etil-1,3-dioxan-2-il)metila

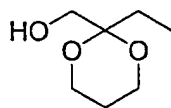
Fórmula 211



Uma mistura de benzoato de 2-oxobutila (5 g, 26 mmol), 1,3-propanodiol (5,94 g, 78 mmol), ortoformiato de trietila (3,85 g, 26 mmol) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (448 mg, 2,36 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e 30 minutos. À mistura de reação adicionou-se acetato de etila e éter de dietila e a mistura foi lavada com água e uma solução salina saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em heptano/acetato de etila (12/1) e submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel NH (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=12/1) para se obter o composto titular (4,33 g, 65,5 %) como um óleo viscoso incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,98(3H, t, $J=8$ Hz), 1,63-1,87(2H, m), 1,89(2H, q, $J=8$ Hz). 3,90-4,06(4H, m), 4,52(2H, s), 7,42-7,48(2H, m), 7,54-7,60(1H, m), 8,06-8,09(2H, m).

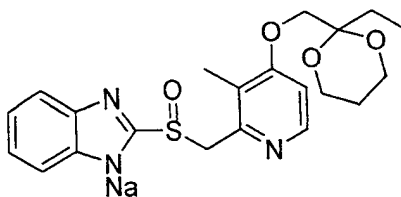
(42c)(2-etil-1,3-dioxan-2-il)metanol

Fórmula 212

Uma mistura de (2-etil-1,3-dioxan-2-il)metila benzoato (4,33 g, 17,3 mmol), carbonato de potássio (4,95 g, 35,9 mmol), tetraidrofurano (50 ml), e água (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 11 horas. Adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (2 ml) à mistura, que foi agitada à temperatura ambiente durante 7 horas e, depois, adicionou-se metanol (50 ml) a isto, que e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila ao resíduo e removeu-se a matéria insolúvel por meio de filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em heptano/acetato de etila e submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=2/1→1/1) para se obter o composto titular (2,35 g, 92,9 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,89(3H, t, J=8 Hz), 1,52-1,60(1H, m), 1,83-1,95(4H, m), 3,58(2H, d, J=6 Hz), 3,86-4,01(4H, m).

(42d) sal de sódio de 2-(((4-((2-etil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 213

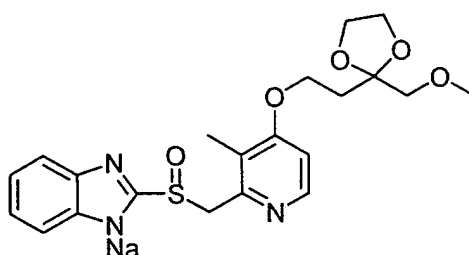
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (3c) a (3h) do Exemplo 3 usando 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido e (2-etil-1,3-dioxan-2-il)metanol para se obter o composto titular (305 mg, 6 etapas: 9,6

%) com um sólido.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 0,83(3H, t, $J=8$ Hz), 1,51-1,71(2H, m), 1,83(2H, q, $J=8$ Hz), 2,15(3H, s), 3,79-3,94(4H, m), 4,15(2H, s), 4,45(1H, d, $J=13$ Hz), 4,78(1H, d, $J=13$ Hz), 6,93-7,00(2H, m), 7,04(1H, d, $J=5$ Hz), 7,45-7,52(2H, m), 8,26(1H, d, $J=5$ Hz).

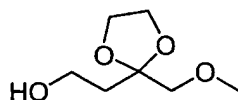
Exemplo 43 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(2-(metoximetil)-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 214



(43a) 2-(2-(2-(metoximetil)-1,3-dioxolan-2-il)etanol

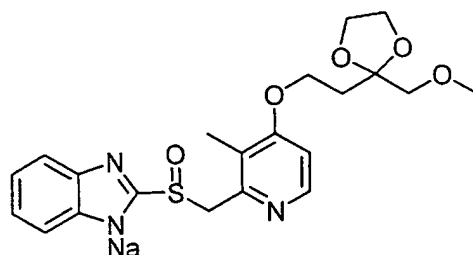
Fórmula 215



Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (39a) e (39b) do Exemplo 39 usando 4-metoxiacetoacetato de metila para se obter o composto titular (5,3 g, 2 etapas: 50 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 2,01(2H, t, $J=5$ Hz), 2,74-2,80(1H, br), 3,38(2H, s), 3,42(3H, s), 3,74-3,80(2H, br), 4,01-4,06(4H, m).

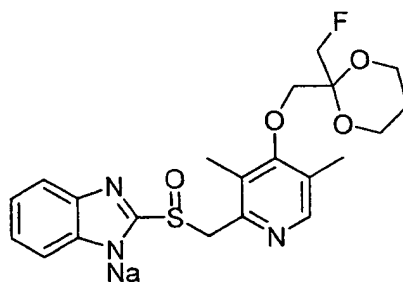
(43b) sal de sódio de 2-(((4-(2-(2-(metoximetil)-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 216

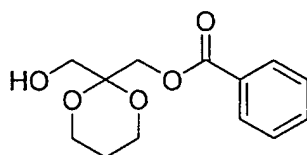
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (5d) a (5h) do Exemplo 5 usando 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido e 2-(2-(metoximetil)-1,3-dioxolan-2-il)etanol para se obter o composto titular (312 mg, 5 etapas 3,9 %) como uma espuma amarela clara.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,10(2H, t, J=7 Hz), 2,15(3H, s), 3,27(3H, s), 3,30(2H, s), 3,86-3,91(4H, m), 4,09(2H, t, J=7 Hz), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,76(1H, d, J=13 Hz), 6,81-6,88(2H, m), 6,92(1H, d, J=6 Hz), 7,40-7,46(2H, m), 8,26(1H, d, J=6 Hz).

10 Exemplo 44 - sal de sódio de 2-(((4-((2-(fluorometil)-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 217

(44a) benzoato de (2-(hidroximetil)-1,3-dioxan-2-il)metila

Fórmula 218

15

A uma solução em piridina (200 ml) de diidroxiacetona (20 g,

222 mmol), adicionou-se cloreto de benzoíla (25,8 ml, 222 mmol) sob resfriamento com gelo, que foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e acetato de etila e água para dissolver a mesma. A camada orgânica foi removida e a
5 camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com uma solução salina saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em n-heptano/acetato de etila (1/1) e matéria insolúvel foi removida por meio de filtração. O filtrado foi concentrado e dissolvido em
10 acetato de etila. Adicionou-se sílica-gel à solução resultante, que foi concentrada, e submetida a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=3/1→2/1→1/1→0/1) para se obter uma mistura (16,5 g) contendo benzoato de 3-hidróxi-2-oxopropila, como um sólido branco.

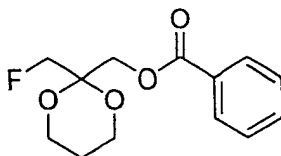
15 Uma mistura da mistura (0,5 g) contendo benzoato de 3-hidróxi-2-oxopropila, 1,3-propanodiol (0,932 ml, 12,9 mmol), ortoformiato de trietila (0,428 ml, 2,58 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (44,5 mg, 0,234 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 dias. Outra mistura consistindo da mistura (4 g) contendo benzoato de 3-hidróxi-2-
20 oxopropila, 1,3-propanodiol (7,46 ml, 12,9 mmol), ortoformiato de trietila (3,42 ml, 20,6 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (356 mg, 1,87 mmol) foi agitada a 40°C de um dia para o outro. Duas misturas de reação foram combinadas, adicionou-se água e acetato de etila, e a camada orgânica foi removida. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de
25 magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em n-heptano/acetato de etila (2/1) e tolueno e submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=3/2) para se obter o composto titular (4,2 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,58-2,04(2H, m), 3,72(2H, s), 3,92-3,99(2H, m), 4,05-4,13(2H, m), 4,66(2H, s), 7,41-7,48(2H, m), 7,56-7,60(1H, m), 8,02-8,07(2H, m).

(44b) benzoato de (2-(fluorometil)-1,3-dioxan-2-il)metila

5

Fórmula 219



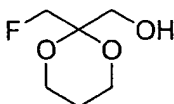
A uma solução em tolueno (100 ml) de benzoato de (2-(hidroximetil)-1,3-dioxan-2-il)metila (4,76 g, 18,8 mmol), adicionou-se 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (8,43 ml, 56,4 mmol), resfriada em gelo, e adicionou-se cloreto de nonafluoro-1-butanossulfonila (5,06 ml, 28,2 mmol).

10 A mistura foi agitada sob resfriamento com gelo durante 15 minutos, e a 40°C durante 20 horas, e agitada adicionalmente à temperatura ambiente durante 8 dias. A mistura de reação foi extraída por meio de adição de água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução salina saturada, secada sobre sulfato de magnésio, e filtrada através de sílica-gel, e, então, o filtrado
15 foi concentrado. O resíduo foi submetido duas vezes a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=4/1) para se obter o composto titular (2,22 g, rendimento: 46,4 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,63-1,74(1H, m), 1,89-2,01(1H, m), 3,93-4,01(2H, m), 4,05-4,13(2H, m), 4,56(2H, d, $J=47$ Hz),
20 4,66(2H, d, $J=2$ Hz), 7,42-7,48(2H, m), 7,54-7,61(1H, m), 8,03-8,08(2H, m).

(44c) (2-(fluorometil)-1,3-dioxan-2-il)metanol

Fórmula 220



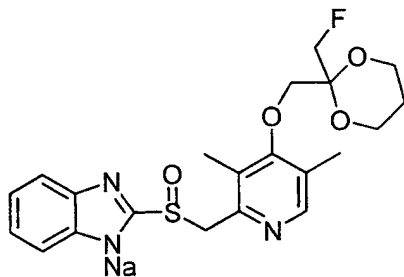
Uma mistura de benzoato de (2-(fluorometil)-1,3-dioxan-2-

il)metila (2,22 g, 8,73 mmol), metanol (20 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (13,1 ml) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se cloreto de amônio à mistura de reação, que foi concentrada. O resíduo foi suspenso em tetraidrofurano e acetato de etila, e, depois, adicionou-se sulfato de magnésio e a mistura foi agitada durante 5 minutos. Após se realizar filtração com NH sílica-gel, o filtrado foi concentrado para se obter o composto titular (1,17 g, 89,3 %) como um líquido incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,65-1,75(1H, m), 1,85-1,96(1H, m), 3,71(2H, d, $J=3$ Hz), 3,94-4,05(4H, m), 4,57(2H, d, $J=47$ Hz).

(44d) sal de sódio de 2-(((4-((2-(fluorometil)-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

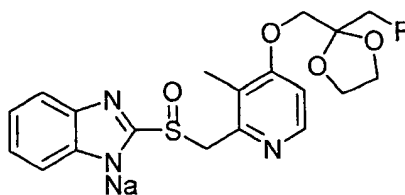
Fórmula 221



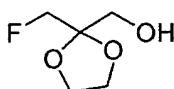
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (1c) a (1g) do Exemplo 1 usando 4-cloro-2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido e (2-(fluorometil)-1,3-dioxan-2-il)metanol para se obter o composto titular (331 mg, 5 etapas: 12 %) como um sólido amarelo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 1,61-1,74(2H, m), 2,22(3H, s), 2,25(3H, s), 3,86-3,95(4H, m), 3,96(2H, s), 4,41(1H, t, $J=13$ Hz), 4,64(2H, d, $J=47$ Hz), 4,75(1H, d, $J=13$ Hz), 6,81-6,88(2H, m), 7,39-7,46(2H, m), 8,21(1H, s).

Exemplo 45 - sal de sódio de 2-(((4-((2-(fluorometil)-1,3-dioxolan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 222

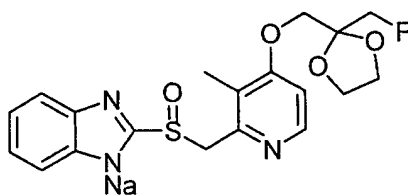
(45a) (2-(fluorometil)-1,3-dioxolan-2-il)metanol

Fórmula 223

Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (44a) a
 5 (44c) usando-se diidroxiacetona, exceto que se usou etileno glicol em lugar de
 1,3-propanodiol usada no Exemplo 44 para se obter o composto titular (543
 mg, rendimento total: 13,8 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm; 1,70-1,82(1H, br), 3,66(2H,
 d, J=2 Hz), 4,06(4H, s), 4,37(2H, d, J=47 Hz).

10 (45b) sal de sódio de 2-(((4-((2-(fluorometil)-1,3-dioxolan-2-
 il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 224

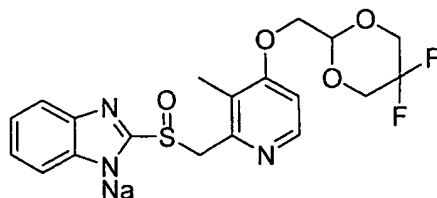
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (3c) a
 (3h) do Exemplo 3 usando 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido e (2-
 15 (fluorometil)-1,3-dioxolan-2-il)metanol para se obter o composto titular (140
 mg, 6 etapas 8,2 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 2,20(3H, s), 3,95-
 4,05(4H, m), 4,10(2H, d, J=2 Hz), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,48(2H, d, J=47
 Hz), 4,83(1H, d, J=13 Hz), 6,81-6,88(2H, m), 6,96(1H, d, J=6 Hz), 7,39-

7,46(2H, m), 8,27(1H, d, J=6 Hz).

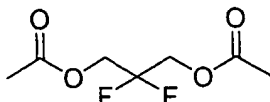
Exemplo 46 - sal de sódio de 2-(((4-((5,5-difluoro-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 225



5 (46a) diacetato de 2,2-difluoropropano-1,3-diila

Fórmula 226

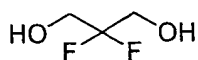


10 Uma mistura de diacetato de 2-oxopropano-1,3-diila (10,6 g, 60,8 mmol) e trifluoreto de dietilamino-enxofre (24,2 ml, 182 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 dias. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, que foi resfriada em gelo e, depois, adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio e a camada orgânica foi recolhida. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água, secada sobre sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (10,92 g, 91,6 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm; 2,13(6H, s), 4,35(4H, t, J=12 Hz).

(46b) 2,2-difluoropropano-1,3-diol

Fórmula 227



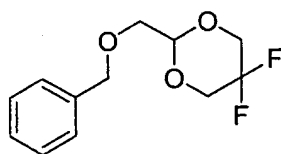
20 Uma mistura de diacetato de 2,2-difluoropropano-1,3-diila (10,9 g, 55,7 mmol), metanol (300 ml), e uma solução de metanol metóxido

de sódio a 28 % (32,2 g, 167 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. DOWEX 50W-X8 (100-200 mesh, forma de H) foi adicionado à mistura de reação para ajustar o pH em 5. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. Ao resíduo, adicionou-se tetraidrofurano e acetato de etila para dissolvê-lo. A solução foi secada sobre sulfato de magnésio e filtrada, e, então, o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e filtrado através de papel filtrante de fibra de vidro. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (5,3 g, 84,9 %).

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 2,07-2,20(2H, br), 3,92(4H, dt, $J=1, 12$ Hz).

(46c) 2-((benzilóxi)metil)-5,5-difluoro-1,3-dioxano

Fórmula 228



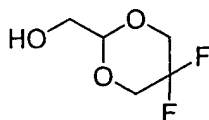
Uma mistura de 2,2-difluoropropano-1,3-diol (1 g, 8,9 mmol),
 15 benziloxiacetaldeído (1,34 g, 8,9 mmol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (154 mg, 0,81 mmol) e tolueno (20 ml) foi aquecida em refluxo por meio de um condensador equipado com um aparelho de Dean-Stark durante uma hora. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, a mistura de reação foi concentrada
 20 sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e adicionou-se sílica-gel ao mesmo. A mistura resultante foi concentrada à secura e submetida a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=10/1) para se obter o composto titular (930 mg, 42,8 %).

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3,61(2H, d, $J=5$ Hz), 3,75-

3,88(2H, m), 4,13-4,22(2H, m), 4,61(2H, s), 4,76(1H, t, J=5 Hz), 7,21-7,40(5H, m).

(46d) (5,5-difluoro-1,3-dioxan-2-il)metanol

Fórmula 229

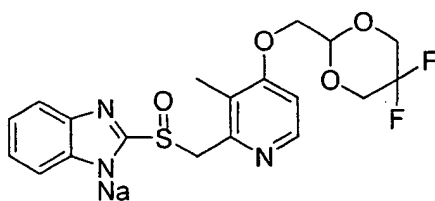


5 Uma mistura de 2-((benzilóxi)metil)-5,5-difluoro-1,3-dioxano (930 mg, 3,81 mmol), hidróxido de paládio a 20 % (353 mg), e acetato de etila (30 ml) foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 4 horas e 25 minutos. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o composto titular
10 (572 mg, 97,4 %) como um óleo incolor.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm; 3,72(2H, d, J=5 Hz), 3,78-3,90(2H, m), 4,16-4,23(2H, m), 4,69(1H, t, J=4 Hz).

(46e) sal de sódio de 2-(((4-((5,5-difluoro-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

15 Fórmula 230



Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (1c) a (1g) do Exemplo 1 usando 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido e (5,5-difluoro-1,3-dioxan-2-il)metanol para se obter o composto titular (375 mg, 5 etapas: 22,7 %) como um pó branco.

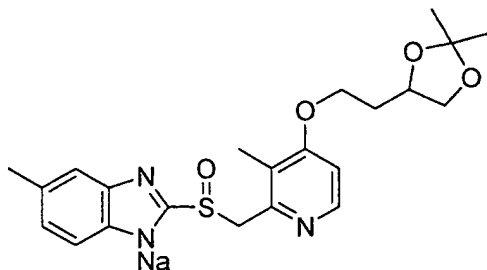
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 2,19(3H, s), 4,00-4,25(6H, m), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,83(1H, d, J=13 Hz), 5,17(1H, t, J=4 Hz), 6,81-6,87(2H, m), 6,96(1H, d, J=6 Hz), 7,39-7,45(2H, m), 8,27(1H, d,

J=6 Hz).

Exemplo 47 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-5-metil-1H-benzimidazol

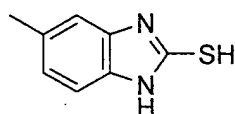
5

Fórmula 231



(47a) 5-metil-1H-benzimidazol-2-tiol

Fórmula 232

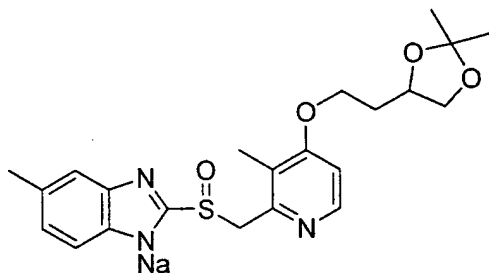


Primeiramente, 3-amino-4-nitrotolueno (6,3 g, 41,4 mmol) e 10 % de paládio sobre carbono (900 mg) foram suspensos em metanol (70 ml) e a mistura foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio durante 3 horas. O vaso de reação foi purgado com nitrogênio e um catalisador foi removido por meio de filtração e lavado com etanol. À mistura de reação adicionou-se dissulfeto de carbono (20 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 dias. Após a mistura de reação ter sido concentrada, adicionou-se éter de dietila ao resíduo. O sólido gerado foi recolhido por meio de filtração para se obter o composto titular (6,1 g, rendimento: 89,7 %) que foi obtido como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,33(3H, s), 6,90-6,93(2H, m), 7,00(1H, d, J=8 Hz).

20

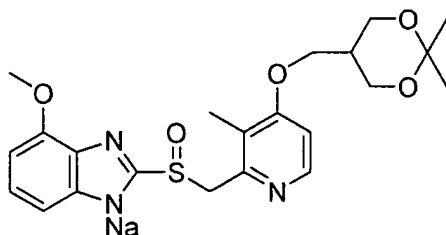
(47b) sal de sódio de 2-(((4-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-5-metil-1H-benzimidazol

Fórmula 233

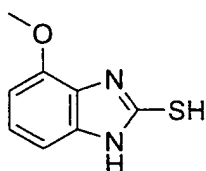
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (1e) a (1g) do Exemplo 1 usando 5-metil-1H-benzimidazol-2-tiol (309 mg, 1,88 mmol) obtido na etapa (47a) e (4-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol (501 mg, 1,88 mmol) para se obter o composto titular (118 mg) como um sólido branco. Observe-se que a operação de solidificação do composto titular foi realizada como a seguir. Adicionou-se éter ao resíduo e aplicou-se ondas ultrassônicas à mistura resultante. A solução de suspensão obtida foi deixada descansar e, depois, o sobrenadante foi removido. Estas operações foram repetidas duas vezes. O precipitado resultante foi submetido a aspiração até a secura para se obter o composto titular.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,27(3H, s), 1,33(3H, s), 1,96-2,04(2H, m), 2,18(3H, s), 2,36(3H, s). 3,59(1H, t, $J=8$ Hz), 4,04-4,14(3H, m), 4,21-4,26(1H, m), 4,37(1H, dd, $J=4, 13$ Hz), 4,80(1H, dd, $J=2, 13$ Hz), 6,69(1H, d, $J=8$ Hz), 6,92(1H, d, $J=6$ Hz), 7,22(1H, s), 7,31(1H, d, $J=8$ Hz), 8,28(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 48 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-4-metóxi-1H-benzimidazol

Fórmula 234

(48a) 4-metóxi-1H-benzimidazol-2-tiol

Fórmula 235

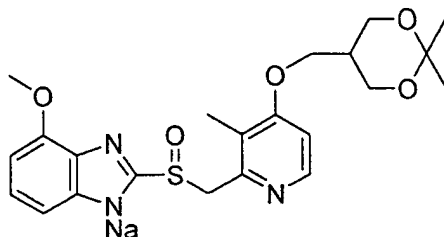
Uma mistura de 2-metóxi-6-nitroanilina (1 g, 5,95 mmol), 10

5 % de paládio sobre carbono (300 mg) e metanol (25 ml) foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio durante 4 horas. O vaso de reação foi purgado com nitrogênio e a catalisador foi removido por meio de filtração. À mistura de reação, adicionou-se dissulfeto de carbono (15 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se trietilamina (1

10 ml) à mistura de reação, que foi agitada a 50°C durante 3 horas. Após a mistura de reação ter sido concentrada, adicionou-se metanol (2 ml) e éter de dietila (20 ml) ao resíduo. O sólido gerado foi recolhido por meio de filtração para se obter o composto titular (950 mg, rendimento: 88,6 %) como um sólido laranja claro.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm; 3,86(3H, s), 6,74(1H, d, J=8 Hz), 6,75(1H, d, J=8 Hz), 7,05(1H, t, J=8 Hz).

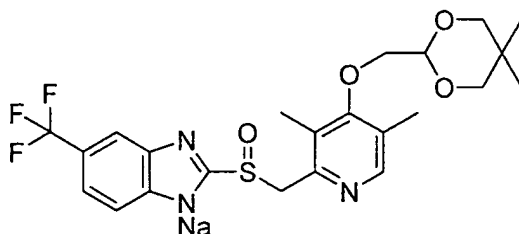
(48b) sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-4-metóxi-1H-benzimidazol

Fórmula 236

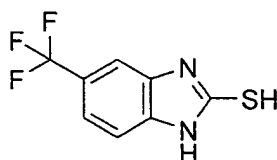
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (1e) a (1g) do Exemplo 1 usando 4-metóxi-1H-benzimidazol-2-tiol (260 mg, 1,44 mmol) obtido de acordo com o método da etapa (48a) e 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol (350 mg, 1,31 mmol) para se obter o composto titular (326 mg) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, t, J=6 Hz), 2,06-2,14(1H, m), 2,20(3H, s), 3,75-3,80(2H, m), 3,88(3H, s), 3,97-4,01(2H, m), 4,10(2H, d, J=7 Hz), 4,35(1H, d, J=13 Hz), 4,83(1H, d, J=13 Hz), 6,33(1H, d, J=8 Hz), 6,74(1H, t, J=8 Hz), 6,94(1H, d, J=6 Hz), 7,05(1H, d, J=8 Hz), 8,27(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 49 - sal de sódio de 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol

Fórmula 237

(49a) 5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-tiol

Fórmula 238

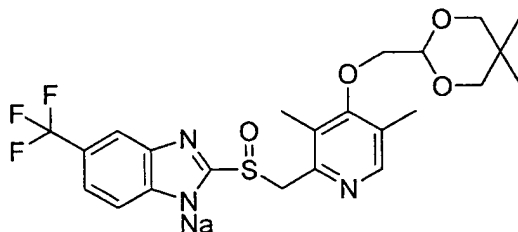
Uma mistura de 4-amino-3-nitrobenzotrifluoreto (7 g, 34 mmol), 10 % de paládio sobre carbono (1,3 g) e metanol (70 ml) foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio durante 5 horas. O vaso de reação foi purgado com nitrogênio e um catalisador foi removido por meio de filtração.

5 À mistura de reação, adicionou-se dissulfeto de carbono (30 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, e, em seguida, a mistura de reação foi concentrada. Adicionou-se metanol (60 ml), dissulfeto de carbono (20 ml) e trietilamina (15 ml) ao resíduo e a mistura foi agitada a 50°C de um dia para o outro. Após a mistura de reação ter sido concentrada, o
10 resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel 200 g, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/heptano=1/3→7/3. Quando acetato de etila/heptano=7/3, adicionou-se uma pequena quantidade de metanol ao solvente de eluição) para se obter o composto titular (5,3 g, rendimento: 71,4 %) como um sólido branco.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 7,29(1H, d, J=8 Hz), 7,35(1H, s), 7,45(1H, d, J=8 Hz), 12,86(1H, br s).

(49b) sal de sódio de 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol

20 Fórmula 239



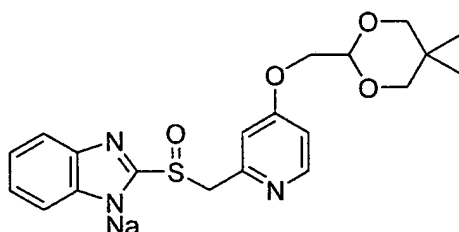
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (1e) a (1g) do Exemplo 1 usando 5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-tiol (137 mg, 0,626 mmol) obtido por meio do método da etapa (49a) e 4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol (176 mg, 0,626 mmol)
25 para se obter o composto titular (104 mg) como um sólido amarelo claro.

Observe-se que quando o composto titular foi solidificado, adicionou-se heptano (10 ml) e éter de dietila (2 ml) e isto foi tratado com ultrassom.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,70(3H, s), 1,10(3H, s), 2,20(3H, s), 2,21(3H, s), 3,48(2H, d, $J=11$ Hz), 3,57(2H, d, $J=11$ Hz), 3,82(2H, d, $J=4$ Hz), 4,76(1H, t, $J=4$ Hz), 7,14(1H, dd, $J=2, 8$ Hz), 7,59(1H, d, $J=8$ Hz), 7,77(1H, s), 8,21(1H, s).

Exemplo 50 - sal de sódio de 2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

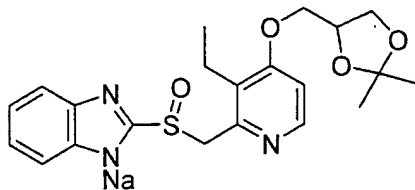
Fórmula 240



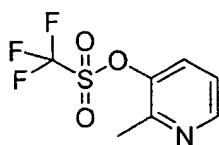
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (10d) a (10f) do Exemplo 10 foi repetido usando 2-mercaptobenzimidazol (291 mg, 1,94 mmol) e (4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)piridin-2-il)metanol (443 mg, 1,76 mmol) para se obter o composto titular (300 mg) como um sólido branco. Observe-se que, no mesmo processo que na etapa (10d), adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol à mistura de reação e mais 2 equivalentes de trietilamina. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,30-0,34(2H, m), 0,56-0,60(2H, m), 3,24(2H, d, $J=12$ Hz), 3,99(2H, t, $J=4$ Hz), 4,08(2H, d, $J=12$ Hz), 4,94(1H, t, $J=4$ Hz), 6,85-6,88(3H, m), 6,92(1H, dd, $J=3, 6$ Hz), 7,45(2H, dd, $J=3, 6$ Hz), 8,37(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 51 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-etilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 241

(51a) 2-metilpiridin-3-ila trifluorometanossulfonato

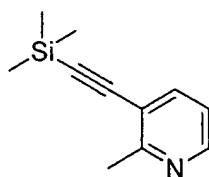
Fórmula 242

Primeiramente, 3-hidróxi-2-metilpiridina (16,2 g, 148 mmol) e

- 5 N-feniltrifluorometanossulfonimida (53,2 g, 149 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (desidratado) (450 ml). Adicionou-se à mistura trietilamina (31 ml, 222 mmol) em uma atmosfera de nitrogênio a de 1 a 3°C. A mistura foi agitada durante 13 horas e 20 minutos enquanto se eleva a temperatura à temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada duas vezes com uma
- 10 solução aquosa de hidróxido de sódio 1N, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para se obter o composto titular (34,3 g, rendimento: 96,1 %) como óleo castanho.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,54(3H, s), 7,44-7,52(1H, m), 7,90-7,96(1H, m), 8,56-8,60(1H, m).

- 15 (51b) 2-metil-3-((trimetilsilil)etinil)piridina

Fórmula 243

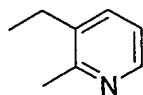
Primeiramente, trifluorometanossulfonato de 2-metilpiridin-3-ila (34,3 g, 142 mmol), trimetilsililacetileno (30 ml, 212 mmol), cloreto de

bis(trifenilfosfino)paládio(II) (10,0 g, 14,2 mmol), e iodeto de cobre(I) (2,75 g, 14,4 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetil formamida (150 ml). Em seguida, adicionou-se à mistura trietilamina (43 ml, 309 mmol) em uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura foi então agitada durante 3 horas (ocorreu reação exotérmica). A mistura de reação foi separada por meio de acetato de etila e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e substância insolúvel foi removida por meio de filtração. A camada orgânica do filtrado foi lavada duas vezes com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada para se obter o composto titular (22,6 g, rendimento: 84,1 %) como óleo castanho.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,25(9H, s), 2,57(3H, s), 7,22(1H, dd, $J=5, 8$ Hz), 7,79(1H, dd, $J=2, 8$ Hz), 8,43(1H, dd, $J=2, 5$ Hz).

(51c) 3-etil-2-metilpiridina

Fórmula 244



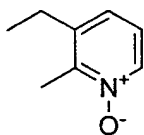
Primeiramente, 2-metil-3-((trimetilsilil)etnil)piridina (22,6 g, 119 mmol) foi dissolvida em tetraidrofurano (desidratado)(200 ml). Adicionou-se à mistura fluoreto de tetrabutil amônio (solução de tetraidrofurano 1N) (150 ml, 150 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação foi repartida por meio de acetato de etila e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e lavada duas vezes com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e destilada com um evaporador rotativo. À fração obtida adicionou-se carbono/paládio a 10 % (900 mg) e isto foi agitado em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura

ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi filtrada através de sulfato de magnésio anidro e celite. Adicionou-se ao filtrado carbono/paládio a 10 % (810 mg) e a mistura foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi filtrada através de sulfato de magnésio anidro e celite e, em seguida, o filtrado foi concentrado para se obter o composto titular (7,25 g, rendimento: 51,1 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,16(3H, t, $J=8$ Hz), 2,45(3H, s), 2,60(2H, q, $J=8$ Hz), 7,14(1H, dd, $J=5, 7$ Hz), 7,51(1H, dd, $J=1, 7$ Hz), 8,26(1H, dd, $J=1, 5$ Hz).

(51d) 3-etil-2-metilpiridina 1-óxido

Fórmula 245



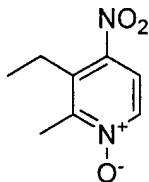
Primeiramente, 3-etil-2-metilpiridina (7,25 g, 59,8 mmol) foi dissolvido em diclorometano (desidratado)(100 ml) e adicionou-se ácido 3-cloroperbenzóico (19,0 g, 71,6 mmol, sendo que o teor foi considerado como de 65 %) em uma atmosfera de nitrogênio à temperatura de resfriamento com gelo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 90 horas. À mistura de reação adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano e três vezes com clorofórmio. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 100 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, acetato de etila/metanol=10/1) para se obter o composto titular (7,35 g, rendimento: 89,6 %) como um sólido avermelhado.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,14(3H, t, $J=8$ Hz),

2,35(3H, s), 2,64(2H, q, J=8 Hz), 7,12-7,24(2H, m), 8,10-8,16(1H, m).

(51e) 3-etil-2-metil-4-nitropiridina 1-óxido

Fórmula 246

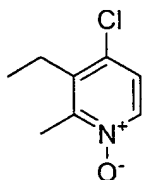


Enquanto se resfriava uma mistura de 3-etil-2-metilpiridina 1-
 5 óxido (7,35 g, 53,6 mmol) e ácido sulfúrico (22,7 g, 231 mmol) em um banho
 de gelo, adicionou-se por gotejamento ácido nítrico fumegante (3,64 ml, 87,9
 mmol), que foi agitada a 80°C durante 8 horas. A mistura de reação foi
 resfriada à temperatura ambiente e, depois, despejada em gelo. A solução
 aquosa obtida foi extraída três vezes com clorofórmio. As camadas orgânicas
 10 foram combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e
 concentradas para se obter o composto titular (3,37 g, rendimento: 34,5 %) como sólido amarelo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,21(3H, t, J=7 Hz),
 2,45(3H, s), 2,80(2H, q, J=7 Hz), 7,88(1H, d, J=7 Hz), 8,36(1H, d, J=7 Hz).

(51f) 4-cloro-3-etil-2-metilpiridina 1-óxido

Fórmula 247



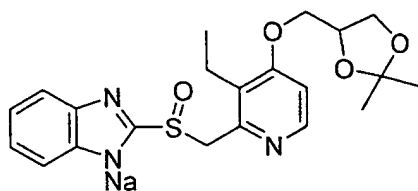
Primeiramente adicionou-se 3-etil-2-metil-4-nitropiridina 1-
 óxido (3,37 g, 18,5 mmol) a cloreto de acetila (20 ml, 281 mmol) em uma
 atmosfera de nitrogênio a -30°C. A mistura foi agitada a de -30 a 0°C durante
 20 3 horas. Após a mistura de reação ter sido concentrada, o resíduo foi repartido
 por meio de clorofórmio e uma solução aquosa saturada de hidrogeno
 carbonato de sódio. Após a substância insolúvel ter sido removida por meio

de filtração, a camada aquosa foi extraída duas vezes com clorofórmio. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 100 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=50/50) para se obter o composto titular (2,10 g, rendimento: 66,1 %) como um óleo amarelo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,10(3H, t, $J=8$ Hz), 2,42(3H, s), 2,77(2H, q, $J=8$ Hz), 7,41(1H, d, $J=7$ Hz), 8,16(1H, d, $J=7$ Hz).

(51g) sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-etilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

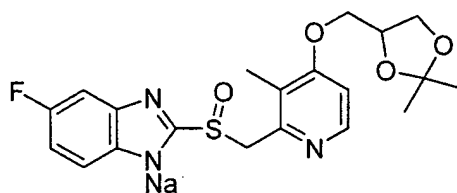
Fórmula 248



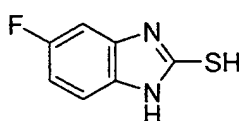
Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (10b) do Exemplo 10 e as etapas de (11f)-(11i) do Exemplo 11 usando-se 4-cloro-3-etil-2-metilpiridina 1-óxido, solcetal e 2-mercaptobenzimidazol para se obter o composto titular (122 mg, rendimento: 5,6 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,07(3H, t, $J=7$ Hz), 1,30(3H, s), 1,35(3H, s), 2,60-2,83(2H, m), 3,81(1H, t, $J=7$ Hz), 4,01-4,18(3H, m), 4,32-4,47(2H, m), 4,67-4,77(1H, m), 6,79-6,89(2H, m), 6,95(1H, d, $J=5$ Hz), 7,38-7,49(2H, m), 8,29(1H, d, $J=5$ Hz).

Exemplo 52 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-5-fluoro-1H-benzimidazol

Fórmula 249

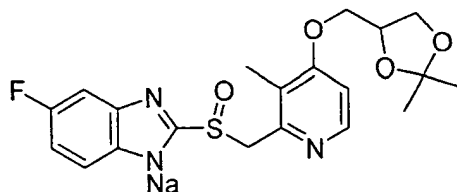
(52a) 5-fluoro-1H-benzimidazol-2-tiol

Fórmula 250

Uma mistura de 3,4-diamino-1-fluorobenzeno (10 g, 79,3 mmol), dissulfeto de carbono (70 ml, 1164 mmol), e metanol (100 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 86 horas e 50 minutos. Após a mistura de reação ter sido concentrada, o resíduo foi suspenso em hexano. O precipitado resultante foi recolhido por meio de filtração e lavado com hexano para se obter o composto titular (13,1 g, rendimento: 98,2 %) como um sólido castanho.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6,90-6,99(2H, m), 7,06-7,13(1H, m), 12,58(1H, s), 12,61(1H, s).

(52b) sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-5-fluoro-1H-benzimidazol

Fórmula 251

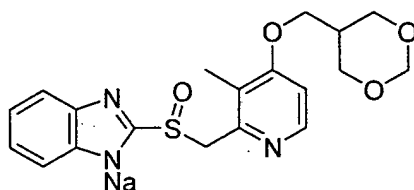
Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (10b) do Exemplo 10 e na etapa (14b) do Exemplo 14, na etapa (5f) do Exemplo 5, nas etapas (11h) e (11i) do Exemplo 11 usando-se solcetal, 4-cloro-2,3-

dimetilpiridina 1-óxido, e 5-fluoro-1H-benzimidazol-2-tiol para se obter o composto titular (210 mg, rendimento: 14,1 %) como um sólido branco. Observe-se que metanol foi usado como um solvente em lugar de etanol na mesma operação que na etapa (5f).

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,29(3H, s), 1,30-1,40(3H, m), 2,17(3H, s), 3,80(1H, dd, $J=6, 8$ Hz), 4,00-4,16(3H, m), 4,37(1H, d, $J=13$ Hz), 4,42(1H, quint, $J=6$ Hz), 4,70-4,79(1H, m), 6,62-6,73(1H, m), 6,94(1H, d, $J=5$ Hz), 7,08-7,16(1H, m), 7,33-7,43(1H, m), 8,27(1H, d, $J=5$ Hz).

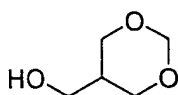
10 Exemplo 53 - sal de sódio de 2-(((4-(1,3-dioxan-5-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 252



(53a) 1,3-dioxan-5-ilmetanol

Fórmula 253



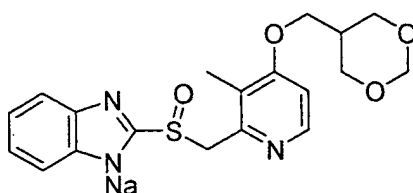
15 Uma mistura de 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (3,06 g, 28,8 mmol), formaldeído dimetilacetal (9 ml, 102 mmol), brometo de lítio (488 mg, 5,62 mmol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (491 mg, 2,58 mmol), e diclorometano (desidratado)(15 ml) foi agitada durante 7 dias. Após adicionar trietilamina (1 ml), a mistura de reação foi concentrada. O resíduo

20 foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 100 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=1/1, 1/3) para se obter o composto titular (1,37 g, rendimento: 40,3 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,76-1,86(1H, m), 3,36(2H, t, $J=6$ Hz), 3,57(2H, dd, $J=8, 11$ Hz), 3,90(2H, dd, $J=4, 8$ Hz), 4,58(1H, t, $J=6$ Hz), 4,63(1H, d, $J=6$ Hz), 4,79(1H, d, $J=6$ Hz).

(53b) sal de sódio de 2-(((4-(1,3-dioxan-5-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 254

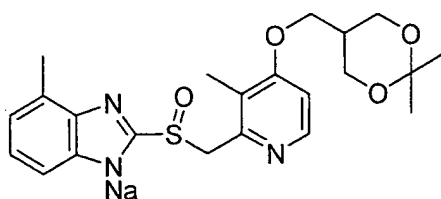


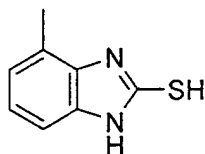
Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (10b) do Exemplo 10 e nas etapas de (11f)-(11i) do Exemplo 11 usando-se 1,3-dioxan-5-ilmetanol, 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido, e 2-mercaptobenzimidazol para se obter o composto titular (927 mg, rendimento: 24,2 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,15-2,27(1H, m), 2,19(3H, s), 3,73-3,85(2H, m), 3,98-4,06(2H, m), 4,11(2H, d, $J=7$ Hz), 4,40(1H, d, $J=13$ Hz), 4,75(1H, d, $J=6$ Hz), 4,77(1H, d, $J=13$ Hz), 4,83(1H, d, $J=6$ Hz), 6,80-6,91(2H, m), 6,96(1H, d, $J=6$ Hz), 7,40-7,51(2H, m), 8,30(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 54 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-4-metil-1H-benzimidazol

Fórmula 255

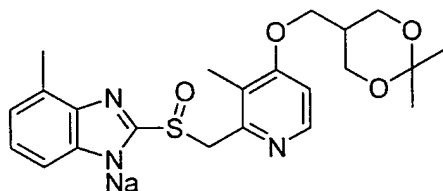


Fórmula 256

Primeiramente, 2-metil-6-nitroanilina (7 g, 46 mmol) e 10 % de paládio sobre carbono (900 mg) foram suspensos em metanol (70 ml) e que foi isto foi agitado em uma atmosfera de hidrogênio durante 5 horas. O vaso de reação foi purgado com nitrogênio e um catalisador foi removido por meio de filtração. À mistura de reação adicionou-se dissulfeto de carbono (30 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Após o solvente ter sido removido por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se éter de dietila ao resíduo. O sólido gerado foi recolhido por meio de filtração para se obter o composto titular (6,9 g, rendimento: 92,7 %) como um sólido azul claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,37(3H, s), 6,91(1H, t, $J=8$ Hz), 6,94(1H, d, $J=8$ Hz), 7,00(1H, d, $J=8$ Hz)

(54b) sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-4-metil-1H-benzimidazol

Fórmula 257

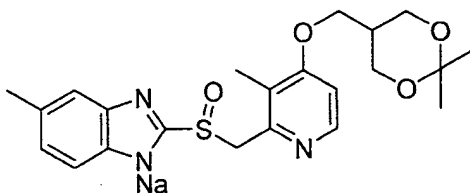
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (11g)-(11i) do Exemplo 11 usando 4-metil-1H-benzimidazol-2-tiol e (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol para se obter o composto titular (327 mg, rendimento: 36,5 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H,

s), 2,05-2,14(1H, m), 2,21(3H, s), 2,48(3H, s), 3,75-3,82(2H, m), 3,97-4,02(2H, m), 4,11(2H, d, J=7 Hz), 4,44(1H, d, J=13 Hz), 4,77(1H, d, J=13 Hz), 6,65(1H, d, J=7 Hz), 6,75(1H, dd, J=7, 8 Hz), 6,95(1H, d, J=6 Hz), 7,26(1H, d, J=8 Hz), 8,29(1H, d, J=6 Hz).

5 Exemplo 55 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-5-metil-1H-benzimidazol

Fórmula 258

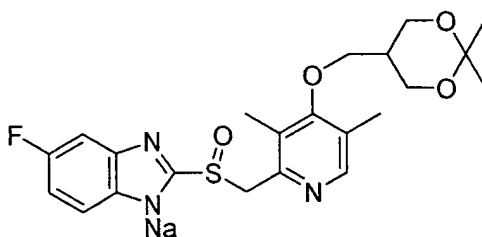


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (11g)-(11i) do Exemplo 11 usando 5-metil-1H-benzimidazol-2-tiol e (4-((2,2-
10 dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol para se obter o composto titular (330 mg, rendimento: 35,6 %) como um sólido branco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, s), 2,06-2,15(1H, m), 2,17(3H, s), 2,36(3H, s), 3,75-3,82(2H, m), 3,97-4,02(2H, m), 4,11(2H, d, J=7 Hz), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,77(1H, d, J=13
15 Hz), 6,69(1H, dd, J=2, 8 Hz), 6,95(1H, d, J=6 Hz), 7,23(1H, d, J=2 Hz), 7,32(1H, d, J=8 Hz), 8,29(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 56 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-5-fluoro-1H-benzimidazol

Fórmula 259

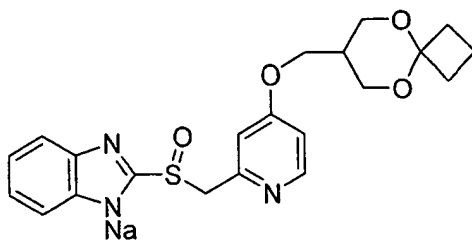


(11i) do Exemplo 11 usando 5-fluoro-1H-benzimidazol-2-tiol e (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol para se obter o composto titular (169 mg, rendimento: 33,7 %) como um sólido branco.

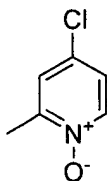
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, s), 2,03-2,13(1H, m), 2,20(6H, s), 3,76-3,87(4H, m), 4,00(2H, dd, J=4, 11 Hz), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,74(1H, d, J=13 Hz), 6,65-6,74(1H, m), 7,10-7,17(1H, m), 7,36-7,43(1H, m), 8,22(1H, s).

Exemplo 57 - sal de sódio de 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

10

Fórmula 260

(57a) 4-cloro-2-metilpiridina 1-óxido

Fórmula 261

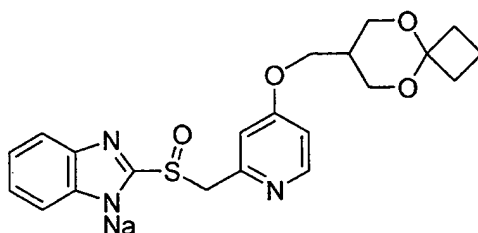
Adicionou-se 4-nitro-2-picolina N-óxido (20 g, 130 mmol) a cloreto de acetila (120 ml, 1688 mmol) em uma atmosfera de nitrogênio a -
 15 25°C. A mistura foi agitada a de -30 a 5°C durante 4 horas e 15 minutos. Após a mistura de reação ter sido diluída com acetato de etila (cerca de 150 ml) e clorofórmio (cerca de 100 ml), a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 200 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de
 20 etila=75/25, 50/50, 25/75, acetato de etila, acetato de etila/metanol=20/1) para

se obter o composto titular (3,14 g) como óleo castanho. Simultaneamente, obteve-se um produto bruto (cerca de 17 g). O produto bruto assim obtido foi purificado adicionalmente por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 300 g, solvente de eluição: gradiente de heptano, heptano/acetato de etila=75/25, 40/60, 25/75, acetato de etila) para se obter o
 5 composto titular (5,39 g) separadamente como óleo castanho.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,33(3H, s), 7,41(1H, dd, $J=3, 7$ Hz), 7,68(1H, d, $J=3$ Hz), 8,25(1H, d, $J=7$ Hz).

(57b) sal de sódio de 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol
 10

Fórmula 262



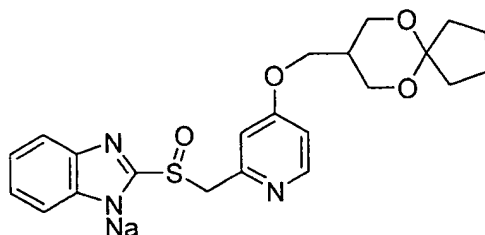
Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (10b) do Exemplo 10 e nas etapas de (11f)-(11i) do Exemplo 11 usando 4-cloro-2-metilpiridina 1-óxido, obteve-se 5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetanol por meio
 15 do mesmo método que na etapa (13a), e 2-mercaptobenzimidazol para se obter o composto titular (274 mg, rendimento: 11,4 %) como um sólido branco. Observe-se que, na operação idêntica à etapa (11g), após se adicionar 2-mercaptobenzimidazol à mistura de reação, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante um dia e adicionou-se mais 2 equivalentes da
 20 trietilamina com base no álcool, e isto foi agitado a 50°C durante 8 horas e 35 minutos e à temperatura ambiente durante 84 horas e 40 minutos.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,64(2H, quint, $J=8$ Hz), 1,88-1,97(1H, m), 2,13(2H, t, $J=8$ Hz), 2,15(2H, t, $J=8$ Hz), 3,47-3,62(3H, m), 3,75-3,85(3H, m), 4,45(1H, d, $J=12$ Hz), 4,90(1H, d, $J=12$ Hz),

6,58(1H, d, J=2 Hz), 6,82(1H, dd, J=2, 6 Hz), 6,84-6,91(2H, m), 7,42-7,48(2H, m), 8,31(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 58 - sal de sódio de 2-(((4-(6,10-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

5 Fórmula 263

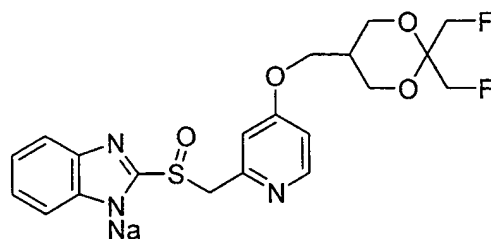


10 Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (10b) do Exemplo 10 e nas etapas de (11f)-(11i) do Exemplo 11 usando 4-cloro-2-metilpiridina 1-óxido, obtendo-se 6,10-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetanol por meio do mesmo método que o da etapa (21a), e 2-mercaptobenzimidazol para se obter o composto titular (427 mg, rendimento: 15,6 %) como um sólido branco.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,52-1,63(4H, m), 1,73-1,86(4H, m), 1,88-1,98(1H, m), 3,52-3,66(3H, m), 3,78-3,88(3H, m), 4,45(1H, d, J=12 Hz), 4,59(1H, d, J=12 Hz), 6,60(1H, d, J=3 Hz), 6,82 (1H, dd, J=3, 6 Hz), 6,84-6,91(2H, m), 7,42-7,49(2H, m), 8,32(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 59 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 264



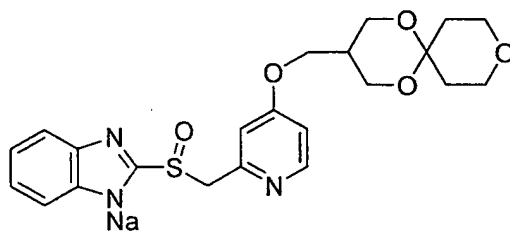
Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (10b) do

Exemplo 10 e nas etapas de (11f)-(11i) do Exemplo 11 usando 4-cloro-2-metilpiridina 1-óxido, obtendo-se (2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metanol por meio do mesmo método que o da etapa (7a), e 2-mercaptobenzimidazol dando o composto titular (326 mg, rendimento: 12,5
5 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,02-2,12(1H, m), 3,68-3,78(3H, m), 3,90(1H, dd, J=7, 10 Hz), 3,97-4,06(2H, m), 4,40-4,65(6H, m), 6,66(1H, d, J=2 Hz), 6,83-6,92(3H, m), 7,43-7,50(2H, m), 8,34(1H, d, J=6 Hz).

10 Exemplo 60 - sal de sódio de 2-(((4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 265



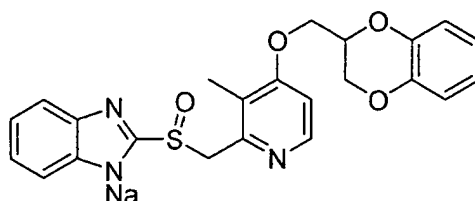
Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (10b) do Exemplo 10 e nas etapas de (11f)-(11i) do Exemplo 11 usando 4-cloro-2-metilpiridina 1-óxido, 1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetanol obtido por
15 meio do mesmo método que o da etapa (10a), e 2-mercaptobenzimidazol para se obter o composto titular (313 mg, rendimento: 7,1 %) como um sólido branco. Observe-se que na mesma operação da etapa (11g), após adição de 2-mercaptobenzimidazol à mistura de reação, a mistura foi agitada à
20 temperatura ambiente durante 86 horas e 30 minutos, e adicionou-se mais 2 equivalentes de trietilamina relativamente ao álcool e isto foi agitado a 50°C durante 10 horas e à temperatura ambiente durante 14 horas e 30 minutos.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,76(2H, t, J=5 Hz), 1,81(2H, t, J=5 Hz), 1,91-2,02 (1H, m), 3,55(4H, t, J=5 Hz), 3,58-3,75(3H, m), 3,83-3,96(3H, m), 4,44(1H, d, J=12 Hz), 4,58(1H, d, J=12 Hz), 6,64(1H,
25 m),

d, J=2 Hz), 6,82-6,91(3H, m), 7,43-7,49(2H, m), 8,33(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 61 - sal de sódio de 2-(((4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 266

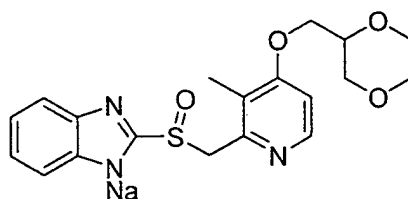


5 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (8c) a (8g) do Exemplo 8 usando 2-hidroximetil-1,4-benzodioxano para se obter o composto titular (141 mg, rendimento total: 3 %) como um sólido branco.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 2,20(3H, s), 4,19(1H, dd, J=7, 12 Hz), 4,30-4,34(2H, m), 4,38(1H, dd, J=5, 13 Hz), 4,46(1H, dd, J=2, 12 Hz), 4,61-4,63(1H, m), 4,82(1H, dd, J=5, 13 Hz), 6,82-6,93(6H, m), 6,98(1H, d, J=6 Hz), 7,43(2H, dd, J=3, 6 Hz), 8,29(1H, d, J=6 Hz).

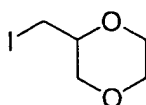
Exemplo 62 - sal de sódio de 2-(((4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 267



15 (62a) 2-iodometil-1,4-dioxano

Fórmula 268



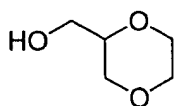
A uma solução em acetonitrila (420 ml) de 2-(alilóxi)etanol(14 g, 137 mmol), adicionou-se hidrogeno carbonato de sódio (34,6 g, 410 mmol)

e iodo (104 g, 410 mmol) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 20 horas. À mistura de reação adicionou-se água e isto foi extraído com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de tiosulfato de sódio e uma solução salina saturada, secada sobre sulfato de magnésio, e filtrada através de uma coluna com leito de sílica-gel, e o filtrado foi concentrado para se obter o composto titular (26,5 g, rendimento de 85 %) como um líquido amarelo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3,10(2H, d, $J=8$ Hz), 3,34(1H, dd, $J=8, 13$ Hz), 3,66-3,98 (6H, m).

(62b) 2-hidroximetil-1,4-dioxano

Fórmula 269

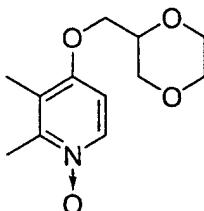


Ao 2-iodometil-1,4-dioxano (15 g, 65,8 mmol) obtido na etapa (62a), adicionou-se acetato de potássio (64,6 g, 658 mmol), 18-crown-6 (1,74 g, 6,58 mmol), e N,N-dimetilformamida (220 ml) e isto foi agitado a 80°C durante 24 horas. À mistura de reação adicionou-se água e isto foi extraído com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e uma solução salina saturada, secadas sobre sulfato de magnésio para se obter um composto acetóxi (5 g). O composto acetóxi foi dissolvido em metanol (60 ml) e adicionou-se por gotejamento ácido clorídrico (1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e a 40°C durante uma hora, e, então, neutralizada com adição de trietilamina. A mistura foi concentrada e o resíduo foi extraído com éter. A substância insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 500 ml, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=3/2, 1/1, 0/1) para se obter o composto titular (2,15 g, rendimento: 27 %) como líquido incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3,44-3,89(9H, m).

(62c) 4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-2,3-dimetilpiridina 1-óxido

Fórmula 270

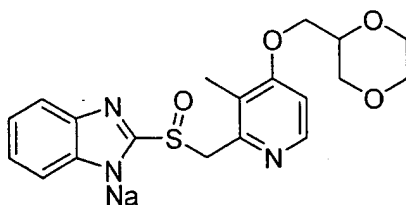


Uma solução em tolueno do 2-hidroximetil-1,4-dioxano (2,24 g, 19 mmol) obtido na etapa (62b) e 4-cloro-2,3-dimetilpiridina 1-óxido (2,5 g, 15,8 mmol) foi aquecida a 140°C . À solução adicionou-se KOH (2 g, 34,8 mmol) em duas vezes e a mistura resultante foi aquecida em refluxo à mesma temperatura durante 3 horas enquanto se remove água do sistema de reação por meio do uso de um aparelho de Dean-Stark. À mistura de reação adicionou-se NH sílica-gel e o solvente foi removido. Uma mistura do produto de reação bruto e NH sílica-gel foi submetida a purificação por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/metanol=9/1 a 4/1) para se obter o composto titular (2,9 g, rendimento: 77 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 2,11(3H, s), 2,32(3H, s), 3,37-3,50(2H, m), 3,58-3,88(5H, m), 4,01-4,02(2H, m), 6,93(1H, d, $J=7$ Hz), 8,06(1H, d, $J=7$ Hz).

(62d) sal de sódio de 2-(((4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 271

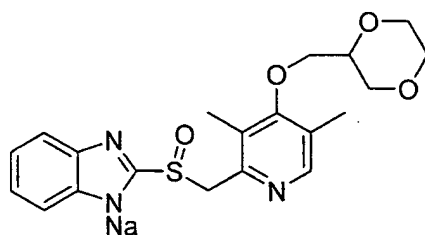


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (8d) a (8g) do Exemplo 8 usando o 4-(4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi))-2,3-dimetilpiridina 1-óxido obtido na etapa (62c) para se obter o composto titular (385 mg, rendimento total: 24 %) como um sólido branco.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,17(3H, s), 3,35-3,51(2H, m), 3,59-3,90(5H, m), 4,02(2H, br s), 4,36(1H, d, J=12 Hz), 4,80(1H, d, J=12 Hz), 6,83(2H, dd, J=4, 6 Hz), 6,91(1H, d, J=6 Hz), 7,42(2H, dd, J=4, 6 Hz), 8,26(1H, d, J=6 Hz).

10 Exemplo 63 - sal de sódio de 2-(((4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

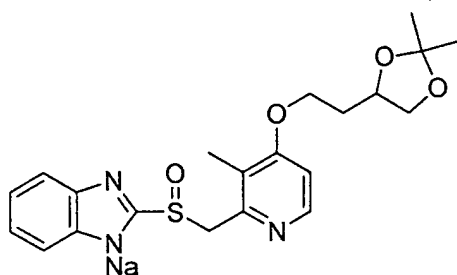
Fórmula 272



15 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (62a) a (62d) do Exemplo 62 usando 4-cloro-2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido para se obter o composto titular (355 mg, rendimento total: 18 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,18(3H, s), 2,21(3H, d, J=2 Hz), 3,29-3,82(9H, m), 4,36(1H, dd, J=2, 13 Hz), 4,75(1H, dd, J=2, 13 Hz), 6,82(2H, dd, J=3, 6 Hz), 7,41(2H, dd, J=3, 6 Hz), 8,19(1H, s).

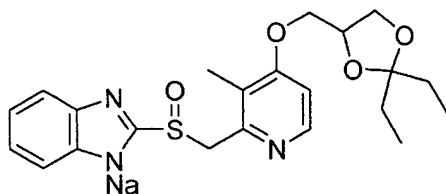
20 Exemplo 64 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 273

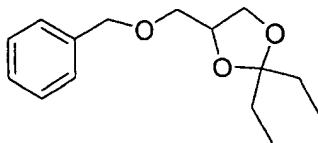
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (4f) a (4j) do Exemplo 4 (não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando 4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano para se obter o composto titular (412 mg, rendimento total: 8,7 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,25(3H, s), 1,31(3H, s), 1,90-2,04(2H, m), 2,17(3H, s), 3,57(1H, t, J=8 Hz), 3,98-4,26(4H, m), 4,36(0,5H, d, J=13 Hz), 4,37(0,5H, d, J=13 Hz), 4,78(0,5H, d, J=13 Hz), 4,78(0,5H, d, J=13 Hz), 6,79-6,87(2H, m), 6,91(1H, d, J=6 Hz), 7,37-7,47(2H, m), 8,26(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 65 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 274

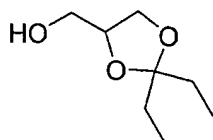
(65a) 4-((benzilóxi)metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano

Fórmula 275

A uma solução em tetraidrofurano (30 ml) de DL- α -O-benzil glicerol (3 g, 16,5 mmol), adicionou-se 3-pentanona (17,5 ml, 165 mmol) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (300 mg, 1,58 mmol), à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 22 horas. À mistura de reação adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio (5 ml) para ajustar o pH a cerca de 8. O precipitado gerado foi removido por meio de filtração e o filtrado foi concentrado. O resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0 a 3/1). Uma fração desejada foi concentrada para se obter o composto titular (2,77 g, 67,1 % de rendimento) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,75-0,83(6H, m), 1,46-1,58(4H, m), 3,41-3,50(2H, m), 3,52-3,58(1H, m), 3,96-4,02(1H, m), 4,15-4,23(1H, m), 4,49(2H, s), 7,24-7,36(5H, m).

(65b) (2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol

Fórmula 276

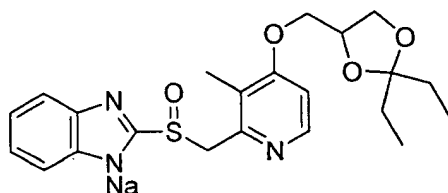
A uma solução em metanol (40 ml) do 4-((benzilóxi)metil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano (2,77 g, 11,1 mmol) obtido na etapa (65a) acima, adicionou-se hidróxido de paládio (20 % em peso Pd (base seca) sobre carbono, úmido (água no max. 50 %))(400 mg) e a mistura foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 16 horas. O

vaso de reação foi purgado com nitrogênio e um catalisador foi removido por meio de filtração através de celite, e, então, isto foi lavado com metanol. O filtrado foi concentrado e secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (1,593 g, 89,6 % de rendimento) como um óleo incolor.

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,91(3H, t, $J=7$ Hz), 0,93(3H, t, $J=7$ Hz), 1,60-1,72(4H, m), 1,86(1H, t, $J=6$ Hz), 3,55-3,64(1H, m), 3,67-3,84(2H, m), 4,01-4,08(1H, m), 4,20-4,28(1H, m).

(65c) sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

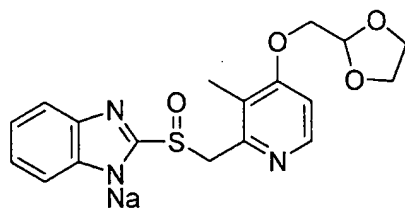
10 Fórmula 277



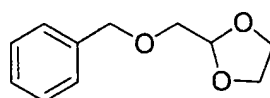
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (4f) a (4j) do Exemplo 4 (não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando (2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)metanol obtido na etapa (65b) acima para se obter o composto titular (418 mg, total 14,3 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 0,78-0,88(6H, m), 1,51-1,66(4H, m), 2,18(1,5H, s), 2,18 (1,5H, s), 3,76(1H, t, $J=8$ Hz), 4,02-4,20(3H, m), 4,32-4,48(2H, m), 4,76(0,5H, d, $J=13$ Hz), 4,78(0,5H, d, $J=13$ Hz), 6,78-6,88(2H, m), 6,94(1H, d, $J=6$ Hz), 7,37-7,47(2H, m), 8,26(1H, d, $J=6$ Hz).

20 Exemplo 66 - sal de sódio de 2-(((4-(1,3-dioxolan-2-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1 H-benzimidazol

Fórmula 278

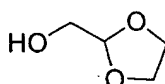
(66a) 2-((benzilóxi)metil)-1,3-dioxolano

Fórmula 279

Uma mistura de benziloxiacetaldeído (3 g, 20 mmol), etileno
 5 glicol (1,23 ml, 22 mmol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (344 mg,
 1,8 mmol), e tolueno (15 ml) foi agitada a 140°C durante 2 horas e agitada
 adicionalmente a 150°C durante 3 horas. Após resfriamento sobre gelo,
 adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N e acetato de etila
 à mistura de reação. Separou-se uma camada orgânica, que foi lavada com
 10 água (três vezes) e uma solução salina saturada. A camada orgânica foi secada
 sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto foi purificado
 por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de
 eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0 a 9/1). Frações desejadas
 foram concentradas para se obter o composto titular (3,01 g, 77,5 % de
 15 rendimento) como um óleo amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 3,45(2H, d, J=4 Hz),
 3,74-3,92(4H, m), 4,51(2H, s), 4,98(1H, t, J=4 Hz), 7,24-7,38(5H, m).

(66b) 1,3-dioxolan-2-ilmetanol

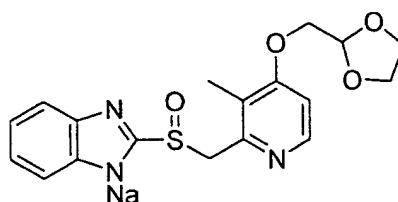
Fórmula 280

1,3-dioxolano (3,01 g, 15,5 mmol) obtido na etapa (66a) acima, adicionou-se hidróxido de paládio (20 % em peso Pd (base seca) sobre carbono, úmido (água, no max. 50 %))(300 mg) e a mistura foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 15 horas. O vaso de reação foi purgado com nitrogênio e um catalisador foi removido por meio de filtração através de celite, e, então, isto foi lavado com metanol. O filtrado foi concentrado e secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (1,57 g, 97,3 % de rendimento) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,89(1H, br s), 3,66-3,72(2H, m), 3,88-4,08(4H, m), 5,01(1H, t, $J=3$ Hz).

(66c) sal de sódio de 2-(((4-(1,3-dioxolan-2-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 281

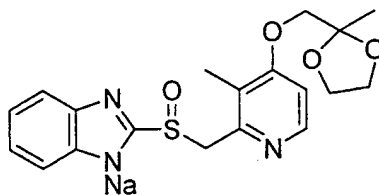


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (4f) a (4j) descrito no Exemplo (não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando 1,3-dioxolan-2-ilmetanol obtido na etapa (66b) acima para se obter o composto titular (411 mg, rendimento total de 17,2 %) como um sólido branco.

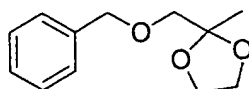
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 2,17(3H, s), 3,80-4,00(4H, m), 4,07(2H, d, $J=4$ Hz), 4,39(1H, d, $J=13$ Hz), 4,79(1H, d, $J=13$ Hz), 5,24(1H, t, $J=4$ Hz), 6,80-6,89(2H, m), 6,94(1H, d, $J=6$ Hz), 7,38-7,46(2H, m), 8,26(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 67 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 282



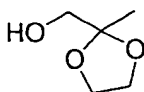
(67a) 2-((benzilóxi)metil)-2-metil-1,3-dioxolano

Fórmula 283

Uma mistura de 1-benzilóxi-2-propanona (4,94 g, 30,1 mmol), etileno glicol (20 ml, 359 mmol), ortoformiato de trietila (5 ml, 30,1 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (130 mg, 0,683 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 61,5 horas. À mistura de reação adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio (20 ml) e a mistura foi extraída duas vezes com clorofórmio (50 ml) e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0 a 4/1). Frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (5,67 g, 90,5 % de rendimento) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,26(3H, s), 3,34(2H, s), 3,85(4H, s), 4,51(2H, s), 7,22-7,38(5H, m).

(67b) (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metanol

Fórmula 284

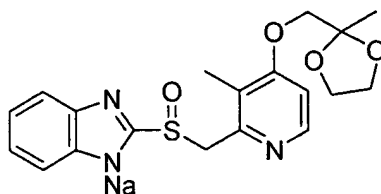
A uma solução em metanol (100 ml) de 2-((benzilóxi)metil)-2-metil-1,3-dioxolano (5,66 g, 27,2 mmol) obtido na etapa (67a) acima, adicionou-se hidróxido de paládio (20 % em peso Pd (base seca) sobre

carbono, úmido (água, no max. 50 %))(500 mg) e a mistura foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 17 horas. O vaso de reação foi purgado com nitrogênio e um catalisador foi removido por meio de filtração através de celite, e, então, lavado com metanol. O filtrado
5 foi concentrado e secado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (2,96 g, 92,1 % de rendimento) como um óleo verde claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,35(3H, s), 1,82-1,90(1H, br), 3,54(2H, d, $J=6$ Hz), 4,01(4H, s).

(67c) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol
10

Fórmula 285

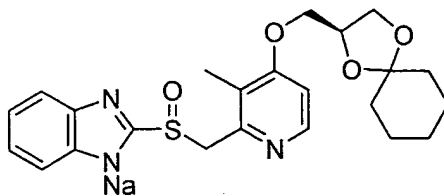


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (4f) a (4j) do Exemplo 4 (não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metanol obtido na etapa (67b) acima para se obter o composto titular (263
15 mg, rendimento total de 12,9 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1,39(3H, s), 2,19(3H, s), 3,88-4,00(4H, m), 3,96(2H, s), 4,37(1H, d, $J=13$ Hz), 4,79(1H, d, $J=13$ Hz), 6,78-6,88(2H, m), 6,92(1H, d, $J=6$ Hz), 7,37-7,46(2H, m), 8,25(1H, d, $J=6$ Hz).
20

Exemplo 68 - sal de sódio de 2-(((4-((2S)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 286

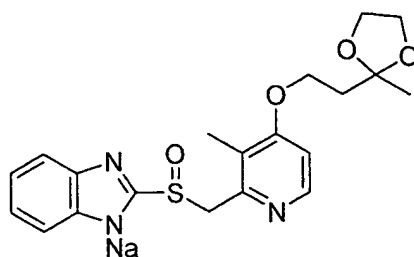


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (4f) a (4j) do Exemplo 4 (não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando (+)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-metanol para se obter o composto titular (500 mg, rendimento total de 16,8 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,24-1,63(10H, m), 2,18(3H, s), 3,76-3,84(1H, m), 4,01-4,14(3H, m), 4,37(0,5H, d, $J=13$ Hz), 4,38(0,5H, d, $J=13$ Hz), 4,38-4,46(1H, m), 4,77(0,5H, d, $J=13$ Hz), 4,78(0,5H, d, $J=13$ Hz), 6,79-6,87(2H, m), 6,94(1H, d, $J=6$ Hz), 7,37-7,46(2H, m), 8,26(1H, d, $J=6$ Hz).

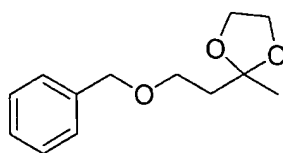
Exemplo 69 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 287



(69a) 2-(2-(benzilóxi)etil)-2-metil-1,3-dioxolano

Fórmula 288



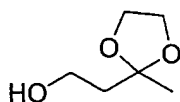
Uma mistura de 4-benzilóxi-2-butanona (10 g, 56,1 mmol), etileno glicol (40 ml, 718 mmol), ortoformiato de trietila (9,3 ml, 55,9 mmol)

e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (290 mg, 1,52 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 13,5 horas. À mistura de reação adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio (40 ml) e a mistura foi extraída três vezes com clorofórmio (50 ml). A camada orgânica
5 foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0 a 4/1). Frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (10,08 g, 80,8 % de rendimento) como um óleo incolor.

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,23(3H, s), 1,86(2H, t, J=7 Hz), 3,48(2H, t, J=7 Hz), 3,75-3,86(4H, m), 4,42(2H, s), 7,22-7,36(5H, m).

(69b) 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etanol

Fórmula 289



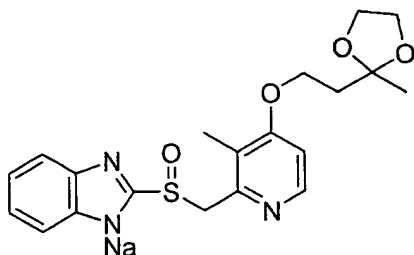
15 A uma solução em metanol (150 ml) de 2-(2-(benzilóxi)etil)-2-metil-1,3-dioxolano (10,1 g, 45,4 mmol) obtido na etapa (69a), adicionou-se hidróxido de paládio (20 % em peso Pd (base seca) sobre carbono, úmido (água, no max. 50 %))(900 mg) e a mistura foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 16 horas. O vaso de reação foi
20 purgado com nitrogênio e um catalisador foi removido por meio de filtração através de celite, e, então, lavado com metanol. O filtrado foi concentrado. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0→1/1-0/1). Frações desejadas foram concentradas para se obter o
25 composto titular (3,5 g, 58,3 % de rendimento) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,21(3H, s), 1,73(2H, t,

J=7 Hz), 3,40-3,50(2H, m), 3,75-3,86(4H, m), 4,30(1H, t, J=5 Hz).

(69c) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 290

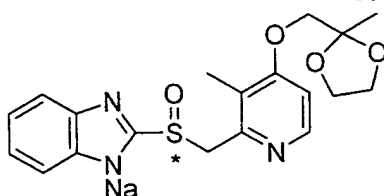


5 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (4f) a (4j) do Exemplo 4 (não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etanol obtido na etapa (69b) para se obter o composto titular (410 mg, total 14,4 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,31(3H, s), 2,08(2H, t, J=7 Hz), 2,15(3H, s), 3,87(4H, s), 4,10(2H, t, J=7 Hz), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,75(1H, d, J=13 Hz), 6,77-6,89(2H, m), 6,92(1H, d, J=6 Hz), 7,35-7,49(2H, m), 8,26(1H, d, J=6 Hz).

15 Exemplo 70 - sal de sódio de um isômero óptico de 2-(((3-metil-4-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 291



20 Sal de sódio de 2-(((3-metil-4-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (racemizado)(185 mg) obtido da mesma maneira que nas etapas de (67a) a (67c) foi dissolvido em

água. A esta solução adicionou-se diclorometano e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A camada aquosa foi extraída adicionalmente com diclorometano. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas.

5 À forma livre resultante, adicionou-se uma pequena quantidade de dietilamina e a mistura foi separado por meio de HPLC (coluna: CHIRALCEL OD-H 2 cm ϕ $\times$ 25 cm (fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvel: hexano/etanol/dietilamina=80/20/0,1 (v/v/v), taxa de fluxo: 9 ml/min, detecção: 254 nm). Por outro lado, colocou-

10 se antecipadamente solução de hidróxido de sódio (100 μ l) em cada um dos tubos de ensaio. Uma fração de um isômero óptico apresentando um tempo de retenção curto, e uma fração de um isômero óptico apresentando um tempo de retenção longo foram concentrados separadamente e os resíduos foram dissolvidos separadamente em água. A cada uma das soluções adicionou-se

15 diclorometano e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. As camadas aquosas foram extraídas separadamente com diclorometano. As camadas orgânicas foram combinadas separadamente e secado sobre sulfato de sódio anidro e concentradas. Da maneira indicada acima, uma forma livre (59 mg) do isômero óptico apresentando um tempo de retenção curto e uma

20 forma livre (56 mg) do isômero óptico apresentando um tempo de retenção longo foram obtidos, cada um como uma espuma cinza clara.

Cada uma das formas livres do isômero óptico foi submetida à mesma operação para se obter sal de sódio como realizada na etapa (4j) (formação de sal de sódio) dando um sal de sódio (58 mg) do isômero óptico

25 apresentando um tempo de retenção curto e um sal de sódio (53 mg) do isômero óptico apresentando um tempo de retenção longo, cada um como sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; Os mapas de ambos os isômeros são iguais aos do sal de sódio de 2-(((3-metil-4-((2-metil-1,3-

dioxolan-2-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol
(racemizado).

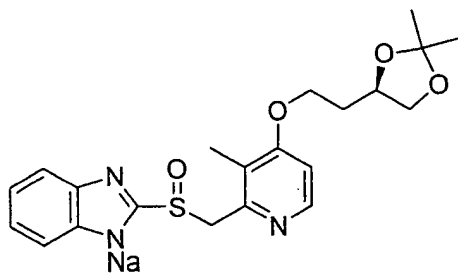
HPLC;

(Condições) coluna: CHIRALCEL OD-H (fabricada pela
5 Daicel Chemical Industries, Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm), fase móvel:
hexano/etanol=4/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6 ml/min, detecção: UV 254 nm).

(Resultados de análise) O tempo de retenção de um sal de
sódio do isômero óptico apresentando um tempo de retenção curto: 16
minutos, excesso enantiomérico: 100 %ee; e o tempo de retenção de um sal
10 de sódio do isômero óptico apresentando um tempo de retenção longo: 22
minutos, excesso enantiomérico: 100 %ee.

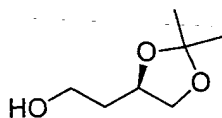
Exemplo 71 - sal de sódio de 2-(((4-(2-((4R)-2,2-dimetil-1,3-
dioxolan-4-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 292



15 (71a) 2-((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

Fórmula 293



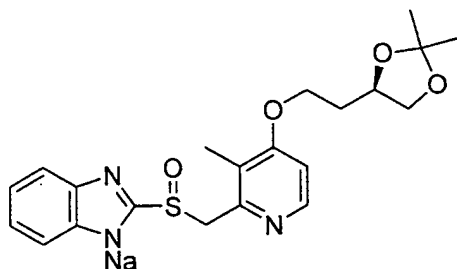
Uma mistura de (R)-(+)-1,2,4-butanetriol (30 g, 283 mmol),
acetona (200 ml, 2724 mmol) e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (1,4
g, 7,36 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 16,5 horas. À
20 mistura de reação adicionou-se trietilamina e a mistura foi concentrada. O
produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-

gel (sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0→1/1→1/3). Frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (29,9 g, 72,3 % de rendimento) como um óleo incolor.

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,37(3H, s), 1,43(3H, s), 1,78-1,95(3H, m), 3,60(1H, t, $J=8$ Hz), 3,76-3,85(2H, m), 4,09(1H, dd, $J=6, 8$ Hz), 4,27(1H, quint, $J=6$ Hz).

(71b) sal de sódio de 2-(((4-(2-((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

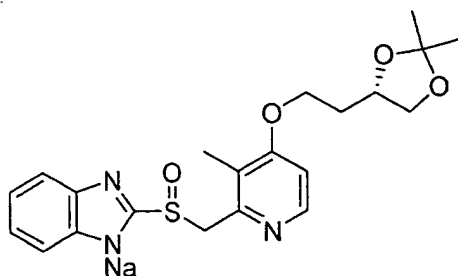
Fórmula 294



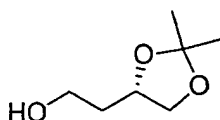
10 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (4f) a (4j) do Exemplo 4 (recristalização foi realizada por meio do uso de heptano na etapa de obtenção de álcool de picolila; e não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando 2-((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol obtido na etapa (71a) para se
15 obter o composto titular (320 mg, rendimento total de 8,5 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1,26(3H, s), 1,32(3H, s), 1,91-2,04(2H, m), 2,17(3H, s), 3,57(1H, t, $J=7$ Hz), 3,98-4,28(4H, m), 4,36(0,5H, d, $J=13$ Hz), 4,37(0,5H, d, $J=13$ Hz), 4,80(0,5H, d, $J=13$ Hz),
20 4,80(0,5H, d, $J=13$ Hz), 6,78-6,87(2H, m), 6,91(1H, d, $J=6$ Hz), 7,36-7,46(2H, m), 8,25(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 72 - sal de sódio de 2-(((4-(2-((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 295

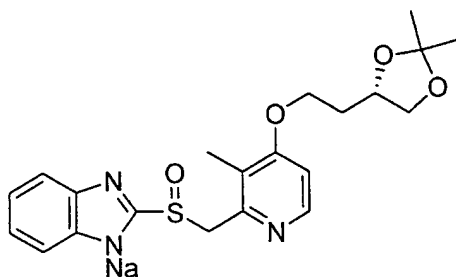
(72a) 2-(((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol

Fórmula 296

5 A (S)-(-)-1,2,4-butanotriol (30 g, 283 mmol), adicionou-se acetona (200 ml) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (1,4 g, 7,36 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação adicionou-se trietilamina (4 ml) e a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel 350 g, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/heptano=18/82→6/4) para se obter o composto titular (30,2 g, rendimento: 73 %) como um óleo incolor.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm; 1,37(3H, s), 1,43(3H, s), 1,83(2H, q, J=6 Hz), 2,20(1H, t, J=6 Hz), 3,60(1H, t, J=8 Hz), 3,80(2H, q, J=6 Hz), 4,09(1H, dd, J=6, 8 Hz), 4,27(1H, quint, J=6 Hz)

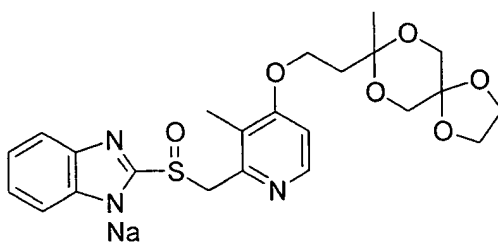
15 (72b) sal de sódio de 2-(((4-(2-((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 297

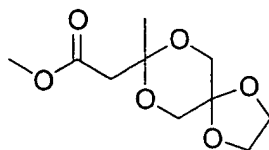
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (4f) a (4j) do Exemplo 4 (recristalização foi realizada por meio do uso de heptano na etapa de obtenção de álcool de picolila; e não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando 2-(((4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol obtido na etapa (72a) acima para se obter o composto titular (386 mg, rendimento total de 10,1 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,25(3H, s), 1,31(3H, s), 1,90-2,05(2H, m), 2,17(3H, s), 3,57(1H, t, J=8 Hz), 4,00-4,27(4H, m), 4,37(0,5H, d, J=13 Hz), 4,37(0,5H, d, J=13 Hz), 4,78(0,5H, d, J=13 Hz), 4,78(0,5H, d, J=13 Hz), 6,79-6,87(2H, m), 6,91(1H, d, J=6 Hz), 7,38-7,46(2H, m), 8,26(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 73 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 298

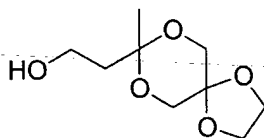
(73a) (8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)acetato de metila

Fórmula 299

Uma mistura de 1,3-dioxolano-2,2-diildimetanol (4 g, 29,8 mmol) obtido separadamente da mesma maneira que nas etapas de (4a) a (4c), acetoacetato de metila (4,9 ml, 45,4 mmol), ortoformiato de trietila (5,2 ml, 31,3 mmol), e monodrato de ácido p-toluenossulfônico (163 mg, 0,856 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionou-se à mistura uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água e com uma solução salina, e secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0-3/1-1/1). Uma fração desejada foi concentrada para se obter o composto titular (3,46 g, 50,0 % de rendimento) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,41(3H, s), 2,75(2H, s), 3,57(3H, s), 3,60(2H, d, J=12 Hz), 3,65(2H, d, J=12 Hz), 3,84(4H, s).

(73b) 2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etanol

Fórmula 300

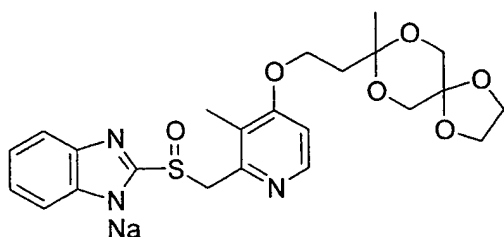
A uma solução em THF (40 ml) de (8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)acetato de metila (3,46 g, 14,9 mmol) obtido na etapa (73a), adicionou-se hidreto de lítio alumínio (679 mg, 17,9 mmol) a 0°C e a mistura foi agitada a 0°C à temperatura ambiente durante 3 horas. Após a reação terminar por meio de adição seqüencial de água (0,68 ml), adicionou-

se a isto solução aquosa de hidróxido de sódio 2N (0,68 ml), e água (2 ml), sulfato de sódio anidro e celite. A mistura foi filtrada através de um filtro de vidro. O precipitado foi lavado com acetato de etila e concentrado para se obter o composto titular (2,96 g, 97,3 % de rendimento) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,27(3H, s), 1,81(2H, t, $J=7$ Hz), 3,44(2H, dt, $J=6, 7$ Hz), 3,55(2H, d, $J=12$ Hz), 3,60(2H, d, $J=12$ Hz), 3,72-3,89(4H, m), 4,31(1H, t, $J=6$ Hz).

(73c) sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

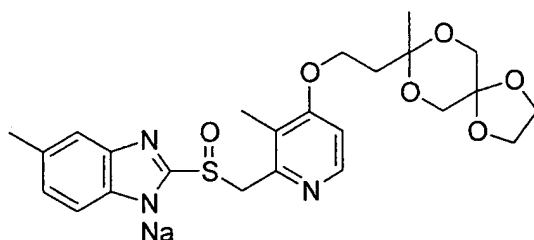
Fórmula 301



Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (4f) a (4j) do Exemplo 4 usando 2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etanol obtido na etapa (73b) acima para se obter o composto titular (298 mg, total 15,1 % de rendimento) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,38(3H, s), 2,11-2,20(5H, m), 3,62(2H, d, $J=12$ Hz), 3,66(2H, d, $J=12$ Hz), 3,79-3,90(4H, m), 4,11(2H, t, $J=7$ Hz), 4,37(1H, d, $J=13$ Hz), 4,77(1H, d, $J=13$ Hz), 6,80-6,87(2H, m), 6,90(1H, d, $J=6$ Hz), 7,38-7,45(2H, m), 8,26(1H, d, $J=6$ Hz).

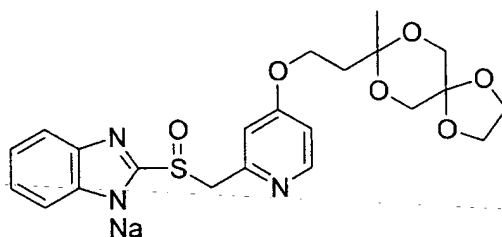
Exemplo 74 - sal de sódio de 5-metil-2-(((3-metil-4-(2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 302

Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (4f) a (4j) do Exemplo 4 usando 2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etanol obtido na etapa (73b) acima e 5-metil-1H-benzimidazol-2-tiol obtido na etapa (47a) para se obter o composto titular (188 mg, total 12,4 % de rendimento) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,38(3H, s), 2,09-2,20(5H, m), 2,34(3H, s), 3,62(2H, d, J=12 Hz), 3,66(2H, d, J=12 Hz), 3,77-3,92(4H, m), 4,10(2H, t, J=6 Hz), 4,35(1H, d, J=13 Hz), 4,75(1H, d, J=13 Hz), 6,67(1H, d, J=8 Hz), 6,89(1H, d, J=6 Hz), 7,20(1H, s), 7,29(1H, d, J=8 Hz), 8,25(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 75 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

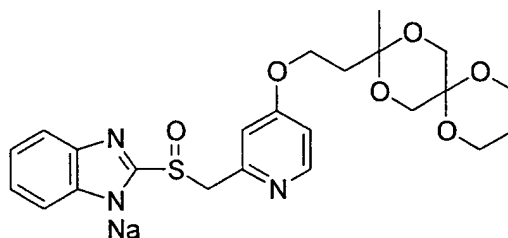
Fórmula 303

Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (5d) a (5h) do Exemplo 5 (não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando 2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etanol obtido na etapa (73b) acima e 4-cloro-2-metilpiridina 1-óxido obtido na etapa (57a) para se obter o composto titular (860 mg, total 20,2 % de rendimento) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,31(3H, s), 2,05(2H, t, $J=7$ Hz), 3,59(2H, d, $J=12$ Hz), 3,64(2H, d, $J=12$ Hz), 3,78-4,03(6H, m), 4,45(1H, d, $J=12$ Hz), 4,54(1H, d, $J=12$ Hz), 6,71-6,90(4H, m), 7,37-7,48(2H, m), 8,32(1H, d, $J=6$ Hz).

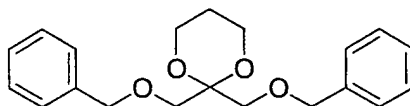
5 Exemplo 76 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(9-metil-1,5,8,10-tetraoxaspiro[5,5]undec-9-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 304



(76a) 2,2-bis((benzilóxi)metil)-1,3-dioxano

10 Fórmula 305

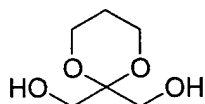


Uma mistura de 1,3-bis(benzilóxi)acetona (20 g, 73,9 mmol) obtida da mesma maneira que na etapa (4a) acima, 1,3-propanodiol (54 ml, 747 mmol), ortoformiato de trietila (13 ml, 78,2 mmol), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (394 mg, 2,07 mmol) foi agitada a 50°C durante 14,5 horas. Adicionou-se à mistura uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução salina, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0-3/1). Frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (17,46 g, 71,9 % de rendimento) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 1,60(2H, quint, $J=6$ Hz), 3,60(4H, s), 3,82(4H, t, $J=6$ Hz), 4,49(4H, s), 7,22-7,35(10H, m).

(76b) 1,3-dioxano-2,2-diildimetanol

Fórmula 306

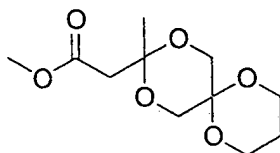


5 A uma solução de acetato de etila (200 ml) de 2,2-bis((benzilóxi)metil)-1,3-dioxano (17,46 g, 53,2 mmol) obtido na etapa (76a) acima, adicionou-se hidróxido de paládio (20 % em peso de Pd (base seca) sobre carbono, úmido (água, no max. 50 %))(1,7 g) e a mistura foi agitada em
10 uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 46 horas. O vaso de reação foi purgado com nitrogênio e um catalisador foi removido por meio de filtração, e, então, realizou-se lavagem com acetato de etila. O filtrado foi concentrado para se obter o composto titular (7,67 g, 97,3 % de rendimento) como um sólido branco.

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 1,58(2H, quint, $J=6$ Hz), 3,47(4H, d, $J=6$ Hz), 3,80(4H, t, $J=6$ Hz), 4,43(2H, t, $J=6$ Hz).

(76c) (9-metil-1,5,8,10-tetraoxaspiro[5,5]undec-9-il)acetato de metila

Fórmula 307



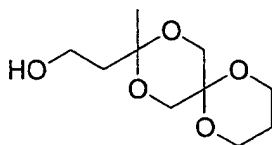
20 Uma mistura de 1,3-dioxano-2,2-diildimetanol (4 g, 27 mmol) obtido na etapa (76b) acima, acetoacetato de metila (4,4 ml, 40,8 mmol), ortoformiato de trietila (4,6 ml, 27,7 mmol), e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (160 mg, 0,843 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 4,5 horas. Adicionou-se à mistura uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada

duas vezes com água e uma solução salina, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=1/0-4/1-1/1). Frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (1,60 g, 24,1 % de rendimento) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,39(3H, s), 1,53-1,63(2H, m), 2,72(2H, s), 3,56(3H, s), 3,70-3,86(8H, m).

(76d) 2-(9-metil-1,5,8,10-tetraoxaspiro[5,5]undec-9-il)etanol

Fórmula 308

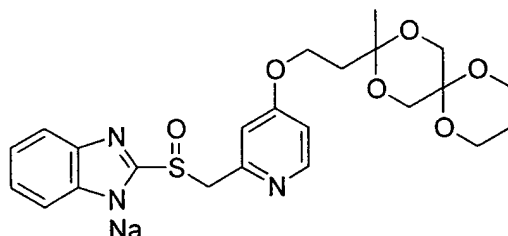


A uma solução em THF (20 ml) de (9-metil-1,5,8,10-tetraoxaspiro[5,5]undec-9-il)acetato de metila (1,6 g, 6,5 mmol) obtido na etapa (76c), adicionou-se hidreto de lítio alumínio (300 mg, 7,9 mmol) a 0°C e a mistura foi agitada a 0°C à temperatura ambiente durante uma hora. Após a reação ser terminada por meio de adição seqüencial de água (0,3 ml), adicionou-se a isto uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N (0,3 ml), e água (0,9 ml), sulfato de sódio anidro e celite. A mistura foi filtrada através de um filtro de vidro. O precipitado foi lavado com acetato de etila e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel, solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila=3/1-1/4). Frações desejadas foram concentradas para se obter o composto titular (950 mg, 67,0 % de rendimento) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,24(3H, s), 1,53-1,63(2H, m), 1,78(2H, t, J=7 Hz), 3,43(2H, dt, J=6, 7 Hz), 3,67-3,85(8H, m), 4,30(1H, t, J=6 Hz).

(76e) sal de sódio de 2-(((4-(2-(9-metil-1,5,8,10-tetraoxaspiro[5,5]undec-9-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 309

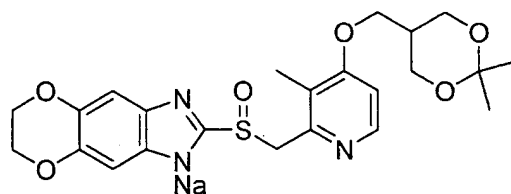


5 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (5d) a (5h) do Exemplo 5 (não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando 2-(9-metil-1,5,8,10-tetraoxaspiro[5,5]undec-9-il)etanol obtido na etapa (76d) acima para se obter o composto titular (228 mg, total 11,4 % de rendimento) como um sólido
10 branco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,28(3H, s), 1,53-1,64(2H, m), 2,02(2H, t, J=7 Hz), 3,68-4,00(10H, m), 4,46(1H, d, J=12 Hz), 4,54(1H, d, J=12 Hz), 6,72-6,90(4H, m), 7,36-7,47(2H, m), 8,32(1H, d, J=6 Hz).

15 Exemplo 77 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-6,7-diidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol

Fórmula 310



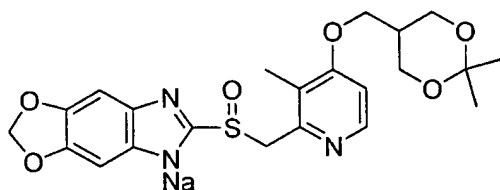
20 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (5f) a (5h) acima (não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-

5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol obtido na etapa (12b) e 6,7-diidro-1H-[1,4]dioxino[2'.3':4,5]benzo[d]imidazol-2-tiol para se obter o composto titular (137 mg, rendimento total de 25,8 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,32(3H, s), 1,35(3H, s), 2,03-2,14(1H, m), 2,16(3H, s), 3,70-3,82(2H, m), 3,92-4,02(2H, m), 4,09(2H, d, J=7 Hz), 4,14(4H, s), 4,32(1H, d, J=13 Hz), 4,75(1H, d, J=13 Hz), 6,83(2H, s), 6,92(1H, d, J=6 Hz), 8,26(1H, d, J=6 Hz).

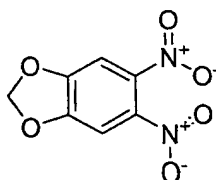
Exemplo 78 - sal de sódio de 6-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol

Fórmula 311



(78a) 5,6-dinitro-1,3-benzodioxol

Fórmula 312



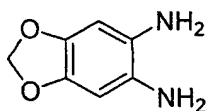
Uma mistura de 5-nitro-1,3-benzodioxol (10 g, 59,8 mmol),
 15 nitrato de tetrametilamônio (10,6 g, 77,7 mmol) e diclorometano (100 ml) foi agitada sob resfriamento com gelo e, então, adicionou-se a isto por gotejamento anidrido trifluorometanossulfônico (13,1 ml, 77,7 mmol) a uma temperatura abaixo de 7°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e aquecida em refluxo de um dia para o outro. A mistura
 20 de reação foi agitada sob resfriamento com gelo e adicionou-se a isto nitrato de tetrametilamônio (4,07 g, 29,9 mmol) e anidrido trifluorometanossulfônico (5,03 ml, 29,9 mmol). A mistura resultante foi agitada a 50°C durante 6 horas.

A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e gelo. A mistura foi agitada e a camada orgânica foi recolhida. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio, sulfato de magnésio e filtradas com sílica-gel. O filtrado foi concentrado para se obter o composto titular (7,4 g, 58,3 %) como um sólido amarelo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 6,27(2H, s), 7,31(2H, s).

(78b) 1,3-benzodioxol-5,6-diamina

Fórmula 313

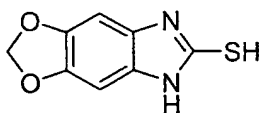


Uma mistura de 5,6-dinitro-1,3-benzodioxol (7,4 g, 34,9 mmol) obtido na etapa (78a) acima, e 10 % de paládio sobre carbono (contendo 50 % de água, 1,09 g), metanol (200 ml), e tetraidrofurano (50 ml) foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio durante 3 dias. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado para se obter uma mistura (6,48 g) contendo o composto titular como um sólido amarelo.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 4,10(4H, br s), 5,67(2H, s), 6,23(2H, s).

(78c) 5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol-6-tiol

Fórmula 314



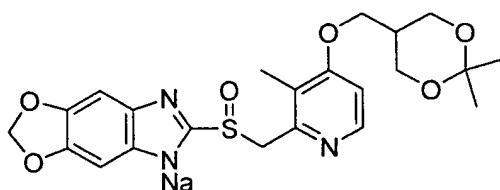
A mistura (6,48 g) contendo 1,3-benzodioxol-5,6-diamina obtido na etapa (78b) acima foi dissolvida em metanol (100 ml). Adicionou-se à mistura dissulfeto de carbono (30 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante um dia. A mistura de reação foi concentrada sob pressão

reduzida. Adicionou-se ao resíduo sólido acetato de etila e realizou-se a filtração. O sólido foi lavado por meio de adição de tetraidrofurano, acetato de etila e ácido clorídrico diluído e recolheu-se substância insolúvel por meio de filtração, secado sob pressão reduzida à temperatura ambiente durante 2 horas em um dessecador para se obter o composto titular (3,8 g, 56,1 % a partir de 5,6-dinitro-1,3-benzodioxol) como um sólido castanho.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 5,99(2H,s), 6,74(2H, s), 12,36(2H, br s).

(78d) sal de sódio de 6-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol

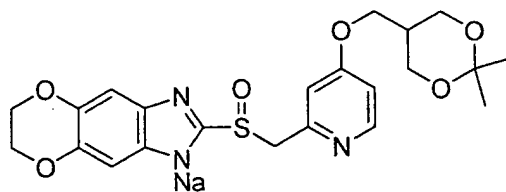
Fórmula 315



Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (5f) a (5h) do Exemplo 5 usando (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol obtido na etapa (12b) acima e 5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol-6-tiol obtido na etapa (78c) acima para se obter o composto titular (347 mg, rendimento total de 51,9 %) como um sólido branco.

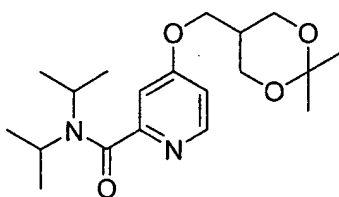
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,32(3H, s), 1,34(3H, s), 2,03-2,13(1H, m), 2,16(3H, s), 3,71-3,81(2H, m), 3,93-4,02(2H, m), 4,09(2H, d, J=7 Hz), 4,30(1H, d, J=13 Hz), 4,80(1H, d, J=13 Hz), 5,82(2H, s), 6,89(2H, s), 6,92(1H, d, J=6 Hz), 8,26(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 79 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-6,7-diidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol

Fórmula 316

(79a)

4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida

Fórmula 317

5 Uma mistura da 4-cloro-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida (5 g, 20,8 mmol) obtida da mesma maneira que na etapa (92a), (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol (3,34 g, 22,8 mmol) obtida da mesma maneira que na etapa (11a), hidróxido de potássio (2,57 g, 45,8 mmol) e tolueno (50 ml) foi aquecida em refluxo [em dispositivo] equipado com um

10 aparelho de Dean-Stark durante 7 horas e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura de reação foi lavada com água e uma solução salina saturada, secada sobre sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em tolueno-heptano-etila acetato e submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel NH

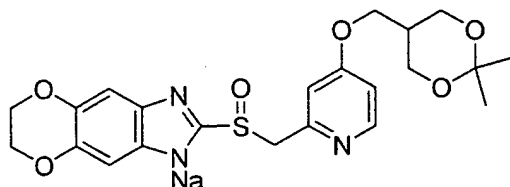
15 (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=2/1→ 1/1). A fração contendo um produto desejado foi concentrada e o resíduo sólido foi lavado com heptano e recolhido por meio de filtração para se obter o composto titular (5,39 g, 73,9 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,09(6H, d, J=7 Hz), 1,23(3H, s), 1,36(3H, s), 1,43(6H, d, J=6 Hz), 2,02-2,10(1H, m), 3,51-3,65(2H, m), 3,74(2H, dd, J=6, 12 Hz), 3,98(2H, dd, J=4, 12 Hz), 4,16(2H, d, J=7 Hz), 6,95-7,00(2H, m), 8,33(1H, d, J=6 Hz).

20

(79b) sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-6,7-diidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol

Fórmula 318

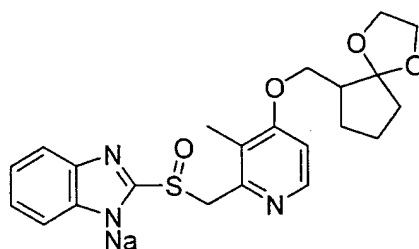


5 Repetiu-se o mesmo procedimento da mesma maneira que nas etapas (92d) e de (5f) a (5h) (não se realizou uma operação de reprecipitação na etapa de oxidação com ácido 3-cloroperbenzóico) usando 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida obtida na etapa (79a) e 6,7-diidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[d]imidazol-2-tiol
10 para se obter o composto titular (373 m, total 40,8 % de rendimento) como um sólido branco.

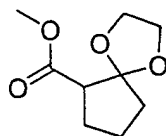
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,30(3H, s), 1,33(3H, s), 1,82-1,95(1H, m), 3,53-3,73(3H, m), 3,79-3,91(3H, m), 4,14(4H, s), 4,38(1H, d, J=12 Hz), 4,54(1H, d, J=12 Hz), 6,55-6,63(1H, m), 6,74-6,86(1H, m), 6,83(2H, s), 8,28(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 80 - sal de sódio de 2-(((4-(1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 319



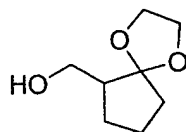
80a) 1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-6-carboxilato de metila

Fórmula 320

Um condensador de refluxo equipado com um separador de água Dean-Stark foi ligado a um frasco de fundo redondo contendo 2-ciclopentanonacarboxilato de metila (2 ml, 16,2 mmol), etileno glicol (994 μ l, 17,8 mmol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (139 mg, 0,73 mmol), e benzeno (30 ml). A mistura foi aquecida em refluxo durante 2 horas. À mistura de reação adicionou-se trietilamina (0,22 ml) e a mistura foi concentrada e purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/heptano=1/9, 1/1) para se obter o composto titular (2,12 g, rendimento de 70,3 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,59-1,72(1H, m), 1,77-1,98(4H, m), 2,06-2,18(1H, m), 2,93(1H, t, $J=8$ Hz), 3,70(3H, s), 3,86-4,06(4H, m).

(80b) 1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-ilmetanol

Fórmula 321

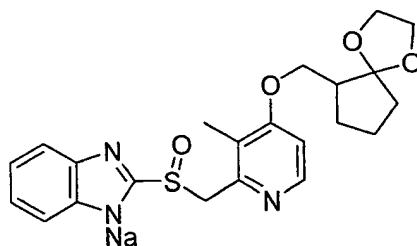
A uma suspensão de hidreto de lítio-alumínio (630 mg, 16,6 mmol) em éter de dietila (30 ml), adicionou-se 1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-6-carboxilato de metila (3,1 g, 16,6 mmol) obtido por meio do método da etapa (80a) acima, a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionou-se sequencialmente água (0,6 ml), uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (0,6 ml), e água (1,8 ml) a 0°C, à mistura e esta mistura foi filtrada. Em seguida, adicionou-se água ao filtrado e a camada

orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. O extrato resultante foi secado sobre sulfato de sódio, concentrado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/ heptano=1/4, 1/1) para se obter o composto titular (1,9 g, rendimento de 72,4 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,51-1,92(6H, m), 2,11-2,18(1H, m), 2,53-2,69(1H, br), 3,58-3,73(2H, m), 3,88-4,02(4H, m).

(80c) sal de sódio de 2-(((4-(1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

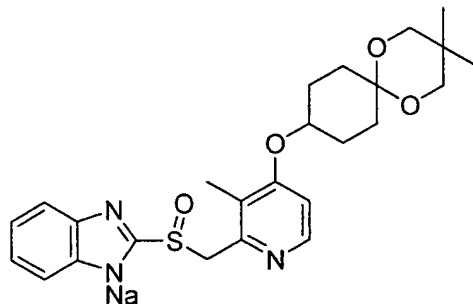
Fórmula 322



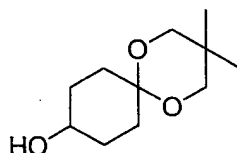
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (14a) a (14e) do Exemplo 14 usando o 1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-ilmetanol obtido na etapa (80b) acima para se obter o composto titular (383 mg, o rendimento total de 5 etapas: 14,6 %) como um sólido amarelo claro. Observe-se que no mesmo processo que na etapa (14c)usou-se metanol como um solvente em lugar de etanol.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1,42-1,80(5H, m), 1,86-2,01(1H, m), 2,15(3H, d, $J=7$ Hz), 2,28-2,41(1H, m), 3,70-3,93(5H, m), 4,02-4,13(1H, m), 4,38(1H, d, $J=13$ Hz), 4,77(1H, d, $J=13$ Hz), 6,79-6,87(2H, m), 6,89(1H, dd, $J=2, 6$ Hz), 7,37-7,46(2H, m), 8,25(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 81 - sal de sódio de 2-(((4-((3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,5]undec-9-il)óxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 323

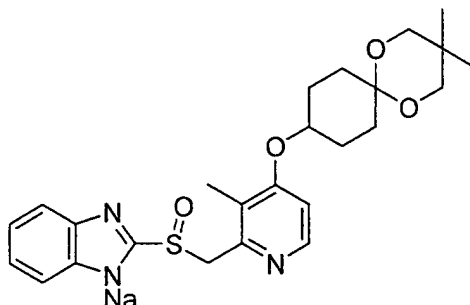
(81a) 3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,5]undecan-9-ol

Fórmula 324

À suspensão de hidreto de lítio alumínio (748 mg, 19,7 mmol) em tetraidrofurano (40 ml), adicionou-se uma solução em tetraidrofurano de mono-2,2-dimetiltrimetileno cetral de 1,4-ciclo-hexanediona (3,9 g, 19,7 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida adicionou-se seqüencialmente água (0,7 ml), uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (0,7 ml), e água (2,1 ml) a 0°C à mistura, a mistura foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada sob pressão reduzida, e purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/ heptano=1/2, 1/1, 2/1) para se obter o composto titular (3,6 g, rendimento: 91,2 %) como um óleo incolor.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm; 0,97(6H, s), 1,51-1,60(4H, m), 1,74-1,86(2H, m), 2,04-2,14(2H, m), 3,50(4H, d, J=4 Hz), 3,74-3,84(1H, m).

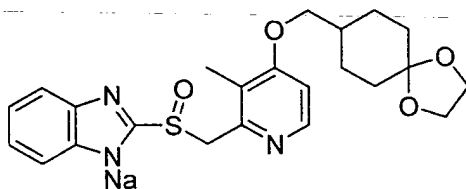
(81b) sal de sódio de 2-(((4-((3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,5]undec-9-il)óxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 325

Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (14a) a (14e) do Exemplo 14 usando o 3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,5]undecan-9-ol obtido na etapa (81a) acima para se obter o composto titular (275 mg, o rendimento total de 5 etapas: 3,3 %) como um sólido branco. Observe-se que no mesmo processo que na etapa (14b), após se ter adicionado anidrido acético, adicionou-se 10 equivalentes de trietilamina relativamente ao derivado de piridina 1-óxido para realizar a reação. No mesmo processo que na etapa (14c), usou-se tetraidrofurano como um solvente em lugar de etanol.

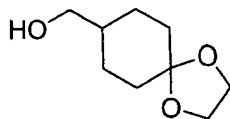
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 0,90(6H, s), 1,62-1,94(8H, m), 2,18(3H, s), 3,45(4H, d, J=6 Hz), 4,35(1H, d, J=13 Hz), 4,70-4,78(1H, br), 4,81(1H, d, J=13 Hz), 6,81-6,88(2H, m), 6,97(1H, d, J=6 Hz), 7,39-7,46(2H, m), 8,23(1H, d, J=6 Hz).

15 Exemplo 82 - sal de sódio de 2-(((4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 326

(82a) 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetanol

Fórmula 327

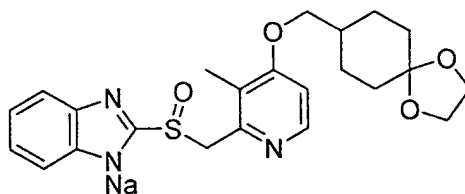


Um condensador de refluxo equipado com um separador de água Dean-Stark foi ligado a um frasco de fundo redondo contendo 4-ciclohexanonacarboxilato de etila (5 ml, 31,4 mmol), etileno glicol (1,93 ml, 34,5 mmol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (200 mg, 1,05 mmol), e
 5 benzeno (30 ml). A mistura foi aquecida em refluxo durante 3 horas. À mistura de reação adicionou-se trietilamina (181 µl, 1,3 mmol) e a mistura foi concentrada. Adicionou-se uma solução em tetraidrofurano da substância bruta resultante à suspensão em tetraidrofurano (30 ml) de hidreto de lítio alumínio (1,31 g, 34,5 mmol) a 0°C. Após a mistura ter sido agitada à
 10 temperatura ambiente durante 7 horas, água (1,3 ml), adicionou-se seqüencialmente uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (1,3 ml), e água (3,9 ml) à mistura, a 0°C. Após secar sobre sulfato de sódio, a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente
 15 de acetato de etila/heptano=1/2, 1/1, 2/1) para se obter o composto titular (4,6 g, rendimento: 85,1 %) como um óleo incolor.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm; 1,20-1,33(3H, m), 1,48-1,61(2H, m), 1,74-1,82(4H, m), 3,49(2H, t, J=6 Hz), 3,92-3,96(4H, m).

(82b) sal de sódio de 2-(((4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-
 20 ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 328



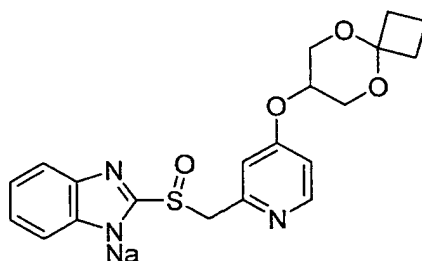
Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (14a) a (14b) do Exemplo 14 e nas etapas de (7d) a (7f) do Exemplo 7 usando o 1,4-

dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetanol obtido na etapa (82a) acima para se obter o composto titular (115 mg, o rendimento total de 5 etapas: 7,3 %) como um sólido branco. Observe-se que, no mesmo processo da etapa (14b), após se ter adicionado anidrido acético, adicionou-se 2 equivalentes de trietilamina relativamente ao derivado de piridina 1-óxido para realizar a reação.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,23-1,55(4H, m), 1,65-1,89(5H, m), 2,19(3H, s), 3,81-3,95(6H, m), 4,36(1H, d, $J=13$ Hz), 4,83(1H, d, $J=13$ Hz), 6,79-6,88(2H, m), 6,90(1H, d, $J=6$ Hz), 7,38-7,46(2H, m), 8,24(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 83 - sal de sódio de 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

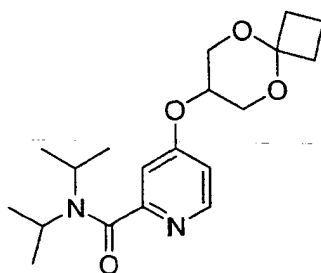
Fórmula 329



(83a)

4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida

Fórmula 330



Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (92c) do Exemplo 92 usando 5,9-dioxaspiro[3,5]nonan-7-ol obtido separadamente no método das etapas de (9a) a (9e) do Exemplo 9, e 4-cloro-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida obtida no método da etapa (92a) do Exemplo 92 para se obter o composto titular (1,69 g, rendimento de 97 %)

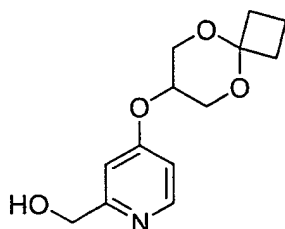
como óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,12-1,31(6H, d, $J=6$ Hz), 1,74-1,82(2H, m), 2,24-2,34(4H, m), 3,45-3,63(1H, m), 3,72-3,87(1H, m), 3,90(2H, dd, $J=5, 12$ Hz), 4,05-4,15(2H, m), 4,36-4,44(1H, m), 6,88(1H, dd, $J=2, 6$ Hz), 6,95(1H, d, $J=2$ Hz), 8,40(1H, d, $J=6$ Hz).

(6H estava faltando porque se superpôs ao pico de um teor de H_2O a 1,4-1,7 ppm)

(83b) (4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)piridin-2-il)metanol

Fórmula 331



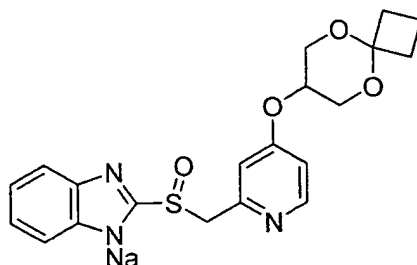
A uma solução em tetraidrofurano (60 ml) de 4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida (1,69 g, 4,85 mmol) obtido na etapa (83a), adicionou-se hidreto de lítio alumínio (552 mg, 14,5 mmol) a de -6 a -5°C e, então, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se seqüencialmente água (0,55 ml), uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (0,55 ml), e água (1,65 ml) à mistura. Após ser secada sobre sulfato de sódio, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano, acetato de etila/heptano=1/1, acetato de etila) para se obter o composto titular (560 mg, rendimento de 45,9 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1,65(2H, quint, $J=8$ Hz), 2,14(2H, t, $J=8$ Hz), 2,23(2H, t, $J=8$ Hz), 3,77(2H, dd, $J=3, 13$ Hz), 3,99-4,06(2H, m), 4,44-4,49(3H, m), 6,82(1H, dd, $J=2, 6$ Hz), 6,96(1H, d, $J=2$ Hz), 8,25(1H, d, $J=6$ Hz).

(83c) sal de sódio de 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-

ilóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 332

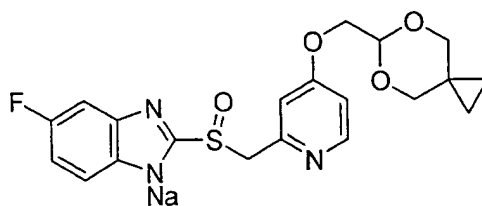


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (9h) a (9j) do Exemplo 9 usando o (4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)piridin-2-il)metanol obtido na etapa (83b) acima para se obter o composto titular (100 mg, o rendimento total de 3 etapas: 50 %) como um sólido branco. Observe-se que, no mesmo processo que na etapa (9h), adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol à mistura de reação e agitou-se à temperatura ambiente durante 25 horas, e, em seguida, adicionou-se a isto 3 equivalentes de hidróxido de potássio relativamente ao álcool. A mistura foi deixada reagir à temperatura ambiente durante 6 horas.

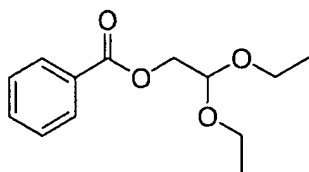
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,56-1,70(2H, m), 2,04-2,24(4H, m), 3,44-3,53(1H, m), 3,60-3,72(2H, m), 3,80(1H, dd, $J=2, 13$ Hz), 3,96(1H, t, $J=2$ Hz), 4,41(1H, d, $J=12$ Hz), 4,57(1H, d, $J=12$ Hz), 6,55(1H, d, $J=3$ Hz), 6,81-6,91(3H, m), 7,40-7,48(2H, m), 8,31(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 84 - sal de sódio de 2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-5-fluoro-1H-benzimidazol

Fórmula 333



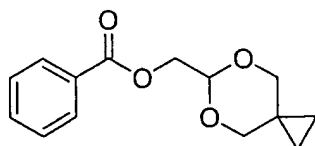
(84a) benzoato de 2,2-dietoxietila

Fórmula 334

A uma solução em piridina (30 ml) de glicol aldeído dietil acetal (19,8 g, 148 mmol), adicionou-se por gotejamento cloreto de benzoíla (51,7 ml, 444 mmol), a de -20 a 30°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 167 horas e 50 minutos. Após se ter adicionado metanol e água à mistura, realizou-se extração com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e uma solução salina saturada. Após ter sido secada sobre sulfato de magnésio anidro, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano, acetato de etila/heptano=1/9). Em seguida, realizou-se novamente purificação por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano, acetato de etila/heptano=1/100, 1/30, 1/10) para se obter o composto titular (34 g, rendimento: 96,4 %) como um óleo verde claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,24(6H, t, $J=7$ Hz), 3,58-3,68(2H, m), 3,72-3,82(2H, m), 4,34(2H, d, $J=6$ Hz), 4,83(1H, t, $J=6$ Hz), 7,42-7,48(2H, m), 7,54-7,60(1H, m), 8,02-8,09(2H, m).

(84b) benzoato de 5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetila

Fórmula 335

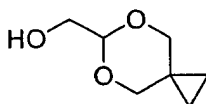
Um condensador de refluxo equipado com um separador de água Dean-Stark foi ligado a um frasco de fundo redondo contendo benzoato de 2,2-dietoxietila (33 g, 139 mmol) obtido na etapa (84a) acima, 1,1-

bis(hidroximetil)ciclopropano (15,6 g, 153 mmol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (2,64 g, 13,9 mmol), e tolueno (100 ml). A mistura foi aquecida em refluxo durante 2 horas e resfriada à temperatura ambiente. À mistura de reação adicionou-se trietilamina (10 ml), acetato de etila (100 ml), e sílica-gel (50 g). A mistura foi concentrada e purificada por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/heptano=1/30, 1/10) para se obter o composto titular (25,5 g, rendimento de 73,9 %) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,32-0,39(2H, m), 0,68-0,76(2H, m), 3,29(2H, d, $J=12$ Hz), 4,16(2H, d, $J=12$ Hz), 4,41(2H, d, $J=5$ Hz), 4,98(1H, t, $J=5$ Hz), 7,40-7,46 (2H, m), 7,52-7,58(1H, m), 8,04-8,09(2H, m).

(84c) 5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetanol

Fórmula 336



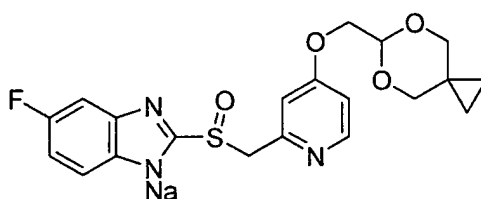
A uma mistura de benzoato de 5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetila (25,1 g, 101 mmol) obtido na etapa (84b) acima e metanol (150 ml), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N (55,6 ml, 111 mmol) a uma temperatura interna de 0 a 4°C. Após a mistura ter sido agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio à mistura para ajustar o pH em cerca de 9. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida com aproximadamente a mesma quantidade de metanol. Adicionou-se acetato de etila ao resíduo e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e, então, adicionou-se cloreto de sódio à camada de água obtida. A mistura foi extraída com acetato de etila e, então, as camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com uma solução salina saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e então o solvente foi removido

por meio de destilação para se obter o composto titular (10 g, rendimento: 68,6 %) como um óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0,33-0,37(2H, m), 0,68-0,72(2H, m), 1,87(1H, t, $J=6$ Hz), 3,28(2H, d, $J=11$ Hz), 3,68(2H, dd, $J=4, 6$ Hz), 4,16(2H, d, $J=11$ Hz), 4,73(1H, t, $J=4$ Hz).

(84d) sal de sódio de 2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-5-fluoro-1H-benzimidazol

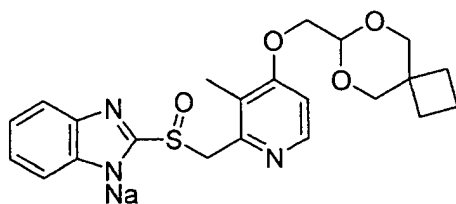
Fórmula 337



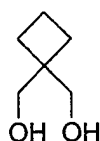
Repetiu-se o mesmo procedimento que na etapa (79a) do Exemplo 79, na etapa (92d) do Exemplo 92, na etapa (5f) do Exemplo 5, e nas etapas de (9i) a (9j) do Exemplo 9 usando o 5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetanol obtido na etapa (84c) acima para se obter o composto titular (298 mg, o rendimento total de 5 etapas: 14,1 %) como um sólido branco. Observe-se que na mesma operação como na etapa (92d), usou-se etanol em lugar de metanol. Na mesma operação como na etapa (5f) usou-se 5-fluoro-1H-benzimidazol-2-tiol obtido na etapa (52a) do Exemplo 52 em lugar de 2-mercaptobenzimidazol.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 0,33(2H, dd, $J=7, 8$ Hz), 0,59(2H, dd, $J=7, 8$ Hz), 3,24(2H, d, $J=12$ Hz), 3,92-4,04(2H, m), 4,09(2H, d, $J=12$ Hz), 4,43(1H, d, $J=12$ Hz), 4,50(1H, d, $J=12$ Hz), 4,94(1H, t, $J=4$ Hz), 6,64-6,78(1H, m), 6,80-6,98(2H, m), 7,16(1H, dd, $J=2, 10$ Hz), 7,42(1H, d, $J=5, 8$ Hz), 8,37(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 85 - sal de sódio de 2-(((4-(6,8-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 338

(85a) Ciclobutano-1,1-diildimetanol

Fórmula 339

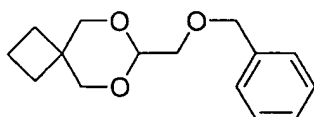
Uma solução em tetraidrofurano (50 ml) de 1,1-ciclobutanodicarboxilato de dietila (4,97 g, 24,8 mmol) foi resfriada sob resfriamento com gelo. Adicionou-se à solução hidreto de lítio alumínio (1,6 g, 42,2 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 10 minutos e agitada adicionalmente à temperatura ambiente durante 15 minutos. A reação foi terminada por meio de adição de éter de dietila-água à mistura de reação.

10 A solução apresentando compostos inorgânicos precipitados foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para se obter o composto titular (2,88 g, 100 %) como um óleo incolor.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm; 1,77-1,82(4H, m), 1,90-1,96(2H, m), 2,38(2H, br s), 3,75(4H, s).

15

(85b) 7-((benzilóxi)metil)-6,8-dioxaspiro[3,5]nonano

Fórmula 340

Uma mistura de ciclobutano-1,1-diildimetanol (2,88 g, 24,8 mmol) obtido na etapa (85a) acima, benziloxiacetaldeído (3,72 g, 24,8 mmol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (214 mg, 1,13 mmol) e tolueno (70

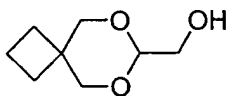
20

ml) foi aquecida em refluxo durante uma hora enquanto se removia água com um aparelho de Dean-Stark. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se a isto trietilamina (3 ml), em seguida, o solvente foi removido por destilação. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sílica-gel: 200 g, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila/ heptano=1/50→1/9) para se obter o composto titular (3,8 g, rendimento: 48,7 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,54(2H, t, $J=8$ Hz), 1,90(2H, quint, $J=8$ Hz), 2,10(2H, t, $J=8$ Hz), 3,49(2H, d, $J=4$ Hz), 3,52(2H, d, $J=11$ Hz), 4,00(2H, d, $J=11$ Hz), 4,57(2H, s), 4,67(1H, t, $J=4$ Hz), 7,25-7,33(5H, m).

(85c) 6,8-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetanol

Fórmula 341

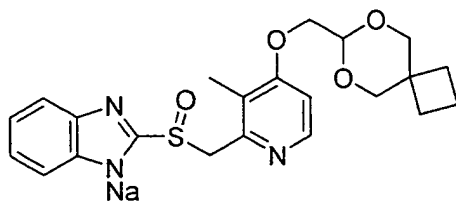


Uma mistura de 7-((benzilóxi)metil)-6,8-dioxaspiro[3,5]nonano (3,8 g, 15,3 mmol) obtido na etapa (85b) acima, hidróxido de paládio a 20 % (800 mg), e acetato de etila (70 ml) foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio de um dia para o outro. O vaso de reação foi purgado com nitrogênio e um catalisador foi removido por meio de filtração. O filtrado foi concentrado para se obter o composto titular (2,0 g, rendimento: 82,6 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,56(2H, t, $J=8$ Hz), 1,83(1H, t, $J=4$ Hz), 1,92(2H, quint, $J=8$ Hz), 2,10(2H, t, $J=8$ Hz), 3,54(2H, d, $J=11$ Hz), 3,60(2H, t, $J=5$ Hz), 4,02(2H, d, $J=11$ Hz), 4,56(1H, t, $J=4$ Hz).

(85d) sal de sódio de 2-(((4-(6,8-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 342

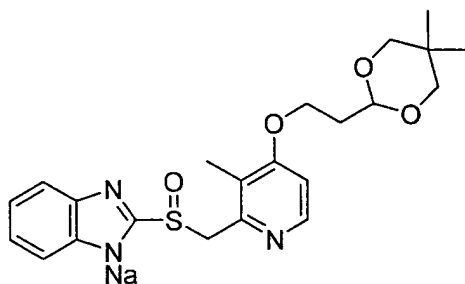


Da mesma maneira que nas etapas (62c) e de (8d) a (8g) o procedimento foi repetido usando-se álcool obtido na etapa (85c) acima para se obter o composto titular (198 mg, rendimento total de 13,6 %) como um sólido branco.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,51(2H, t, J=8 Hz), 1,85(2H, quint, J=8 Hz), 1,98(2H, t, J=8 Hz), 2,16(3H, s), 3,54(2H, d, J=10 Hz), 3,97(2H, d, J=10 Hz), 4,01(2H, d, J=4 Hz), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,76(1H, d, J=13 Hz), 4,86(1H, t, J=4 Hz), 6,83-6,85(2H, m), 6,92(1H, d J=6 Hz), 7,41-7,43(2H, m), 8,25(1H, d, J=6 Hz).

10 Exemplo 86 - sal de sódio de 2-(((4-(2-(5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 343

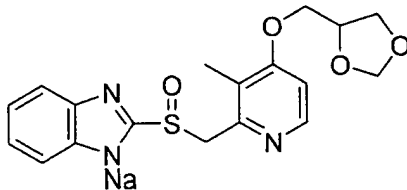


15 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (1c) a (1g) do Exemplo 1 usando 5,5-dimetil-1,3-dioxano-2-etanol (1,00 g, 6,24 mmol) para se obter o composto titular (138 mg, 0,31 mmol) como um sólido bege.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,68(3H, s), 1,09(3H, s), 1,96-2,07(2H, m), 2,16(3H, s), 3,41(2H, d, J=11 Hz), 3,53(2H, d, J=11 Hz), 4,10(2H, t, J=6 Hz), 4,38(1H, d, J=13 Hz), 4,65(1H, t, J=5 Hz), 4,74(1H, d, J=13 Hz), 6,79-6,88(2H, m), 6,90(1H, d, J=6 Hz), 7,38-7,47(2H, m), 8,25(1H, d, J=6 Hz).

Exemplo 87 - sal de sódio de 2-(((4-(1,3-dioxolan-4-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 344

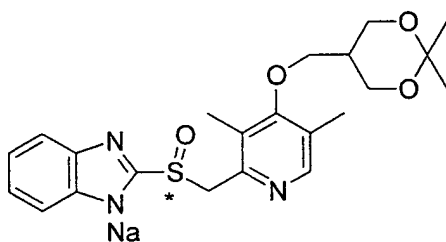


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (1c) a (1g) do Exemplo 1 usando formal de glicerol (1,76 ml, 20,3 mmol) para se obter o composto titular (87 mg, 0,22 mmol) como um sólido bege.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2,18(3H, s), 3,68-3,74(1H, m), 4,01(1H, t, $J=8$ Hz), 4,06-4,17(2H, m), 4,33-4,43(2H, m), 4,78(1H, d, $J=13$ Hz), 4,85(1H, s), 4,94(1H, s), 6,78-6,88(2H, m), 6,93(1H, d, $J=6$ Hz), 7,36-7,46(2H, m), 8,26(1H, d, $J=6$ Hz).

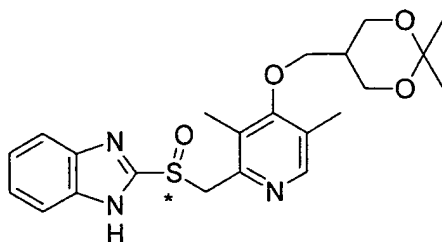
Exemplo 88 - sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 345



Outro método de síntese realizado no Exemplo 20 encontra-se descrito abaixo.

(88a) Isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 346

Uma solução em tolueno (4 ml) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (500 mg, 1,21 mmol), complexo de isopropanol isopropóxido de zircônio(IV) (295 mg, 0,76 mmol) e N,N,N',N'-(-)-tetrametil-(D)-tartaramida (396 mg, 1,94 mmol) foi agitada em uma atmosfera de nitrogênio a 40°C durante uma hora. Após a reação ter resfriado à temperatura ambiente, adicionou-se por gotejamento N,N-diisopropiletilamina (91 µl, 0,52 mmol) e, subseqüentemente, hidroperóxido de cumeno (243 µl, 1,32 mmol sendo que o teor foi considerado como de 80 %) à mistura e, então, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 22 horas. Após se adicionar uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 30 g, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila, acetato de etila/metanol 7:3, 1;1). As frações contendo o composto titular foram recolhidas com acetato de etila e concentradas para se obter o composto titular (328 mg, rendimento: 63 %) como uma espuma incolor.

HPLC

(Condições) coluna: CHIRALPAK IA (fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd.)(0,46 cm φ × 25 cm)

Fase móvel: hexano/etanol=3/2 (v/v), taxa de fluxo: 0,5 ml/min, detecção: UV (254 nm).

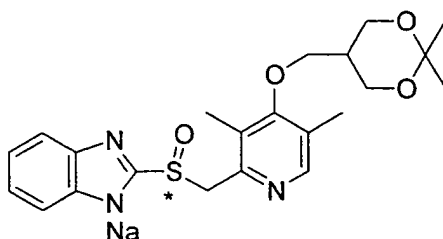
(Resultados de análise)

O tempo de retenção: 17,5 minutos, excesso enantiomérico: 99 %ee.

(88b) sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção curto)

5 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 347



10 Repetiu-se o mesmo procedimento que no Exemplo 20b para formar um sal de sódio para se obter o composto titular (299 mg, rendimento: 88 %) como um sólido branco.

HPLC

(Condições) coluna: CHIRALPAK IA (fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm)

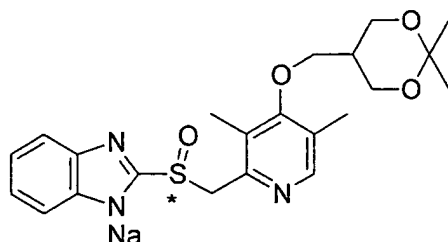
15 Fase móvel: hexano/etanol=3/2 (v/v), taxa de fluxo: 0,5 ml/min, detecção: UV (254 nm).

(Resultados de análise)

O tempo de retenção: 18,0 minutos, excesso enantiomérico: 99 %ee.

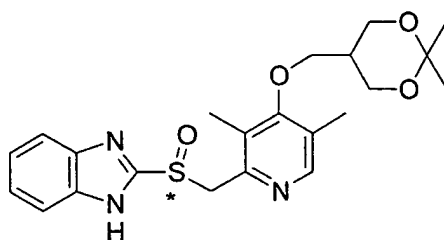
Rotação específica: $\alpha_D^{22,4} = +78,51$ (c=0,5, EtOH).

20 Exemplo 89 - sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 348

Outro método de síntese realizada no Exemplo 20 encontra-se descrito abaixo.

(89a) Isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-
5 ((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-
1H-benzimidazol

Fórmula 349

Uma mistura de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-
3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (500 mg, 1,21 mmol) e
10 N,N,N',N'-(-)-tetrametil-(D)-tartaramida (396 mg, 1,94 mmol) em tolueno (4
ml) foi dissolvida por meio de aquecimento a 40°C durante 10 minutos em
uma atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se tetrabutóxido de háfnio (315 ml,
0,78 mmol) à mistura e isto foi agitado adicionalmente à mesma temperatura
durante uma hora. Após a mistura de reação ter resfriado à temperatura
15 ambiente, adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (90 µl, 0,52 mmol) e,
subseqüentemente, adicionou-se hidroperóxido de cumeno (267 µl, 1,46
mmol sendo que o teor foi considerado como de 80 %) à mistura e, então, a
mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 22 horas. Após se
adicionar uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e
20 uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio, a mistura foi extraída
com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio

anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel: 30 g, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila, acetato de etila/metanol 7:3, 1;1). As frações contendo o composto titular foram recolhidas com acetato de etila e concentradas para se obter o composto titular (206 mg, rendimento: 40 %) como uma espuma incolor.

HPLC

(Condições) coluna: CHIRALPAK IA (fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm)

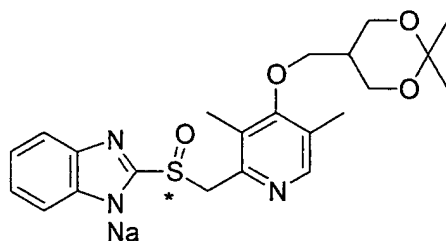
Fase móvel: hexano/etanol=3/2 (v/v), taxa de fluxo: 0,5 ml/min, detecção: UV (254 nm).

(Resultados de análise)

O tempo de retenção: 17,2 minutos, excesso enantiomérico: 90 %ee.

(89b) sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 350



Repetiu-se o mesmo procedimento que no Exemplo 20b para formar um sal de sódio para se obter o composto titular (182 mg, rendimento: 84 %) como um sólido branco.

HPLC

(Condições) coluna: CHIRALPAK IA (fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm)

Fase móvel: hexano/etanol=3/2 (v/v), taxa de fluxo: 0,5

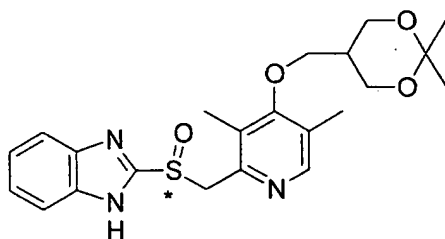
ml/min, detecção: UV (254 nm).

(Resultados de análise)

O tempo de retenção: 18,1 minutos, excesso enantiomérico: 89 %ee.

5 Exemplo 90 - Isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 351



10 Outro método de síntese realizada no Exemplo 20a encontra-se descrito abaixo.

Em um frasco adicionou-se (S)-(-)-2-(3,5-di-*t*-butilsalicilidenoamino)-3,3-dimetil-1-butanol (115 mg, 0,35 mmol), acetilacetona de vanadila (64 mg, 0,24 mmol), e acetonitrila (0,8 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi
15 adicionada a uma solução em diclorometano (3 ml) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (500 mg, 1,21 mmol) preparada em outro frasco, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se uma
20 solução aquosa de peróxido de hidrogênio solução (150 µl) dividindo-se a quantidade da solução em 15 vezes (10 µl por vez) durante 20 horas e a mistura foi agitada adicionalmente durante 24 horas. Em seguida, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (3 ml) e a mistura foi agitada durante 48 horas, adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de tiosulfato de
25 sódio à mistura e, então, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada

orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel 30 g, solvente de eluição: gradiente de acetato de etila, acetato de etila/metanol 7:3, 1;1). As frações contendo o composto titular foram recolhidas com acetato de etila e concentradas para se obter o composto titular (76 mg, rendimento: 15 %) como espuma incolor.

HPLC

(Condições) coluna: CHIRALPAK IA (fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm)

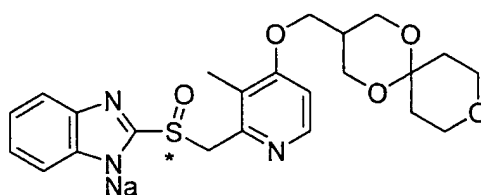
Fase móvel: hexano/etanol=3/2 (v/v), taxa de fluxo: 0,5 ml/min, detecção: UV (254 nm).

(Resultados de análise)

O tempo de retenção: 19,9 minutos, excesso enantiomérico: 45 %ee.

Exemplo 91 - sal de sódio de um isômero óptico de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 352



Uma solução em etanol de um sal de sódio (racemizado) de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (192 mg) foi preparada e separada por meio de HPLC (coluna: CHIRALCEL OD-H 2 cm ϕ $\times$ 25 cm (fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd.), fase móvel: etanol/n-hexano=3/2, taxa de fluxo: 3,0 ml/min, comprimento de onda para detecção: 254 nm). Imediatamente após se obter frações, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (1 ml) a cada uma das frações. As frações contendo

isômeros ópticos com tempo de retenção curto e longo foram recolhidas respectivamente e separadas com acetato de etila e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A camada orgânica de cada um das frações foi secada sobre sulfato de sódio anidro, concentrada e submetida a destilação azeotrópica com éter de dietila.

O resíduo do isômero óptico com tempo de retenção curto foi submetido às mesmas operações de fracionamento com HPLC, separação, secagem e concentração como indicado acima. O resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (NH sílica-gel 20 g, solvente de eluição: gradiente de diclorometano, diclorometano/metanol=10/1). Em seguida, realizou-se a mesma operação de fracionamento com HPLC, separação, secagem, concentração e destilação azeotrópica com éter de dietila como indicado acima para se obter uma forma livre do isômero óptico (20 mg) com tempo de retenção curto como um sólido incolor.

O resíduo do isômero óptico com tempo de retenção longo foi submetido às mesmas operações de fracionamento com HPLC, separação, secagem, concentração, e destilação azeotrópica com éter de dietila como indicado acima para se obter uma forma livre do isômero óptico (14 mg) com tempo de retenção longo como um sólido incolor.

Cada um dos isômeros ópticos livres foi submetido à operação de conversão a um sal de sódio da mesma maneira que na etapa (11i) do Exemplo 11 para se obter um sal de sódio (18 mg) do isômero óptico com tempo de retenção curto e um sal de sódio (14 mg) do isômero óptico com tempo de retenção longo, ambos como um sólido incolor.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6); com respeito aos sais de sódio de ambos os isômeros ópticos, obteve-se o mesmo mapa como no caso do sal de sódio (racemizado) de 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol.

HPLC

(Condições) coluna: CHIRALPAK OD-H (fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm)

5 Fase móvel: hexano/etanol=4/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,5 ml/min, detecção: UV: (280 nm).

(Resultados de análise)

Com respeito ao sal de sódio de um isômero óptico com tempo de retenção curto,

10 o tempo de retenção: 36 minutos, excesso enantiomérico: >98,0 %ee.

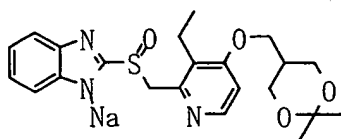
rotação específica: $\alpha_D^{25,5}=+107,73$ (c=0,32, EtOH).

Com respeito ao sal de sódio de um isômero óptico com tempo de retenção longo,

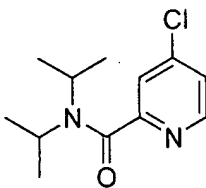
15 o tempo de retenção: 44 minutos, excesso enantiomérico: >98,0 %ee.

rotação específica: $\alpha_D^{25,0}=-115,85$ (c=0,19, EtOH).

Exemplo 92 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-etilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 353

20 (92a) 4-cloro-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida

Fórmula 354

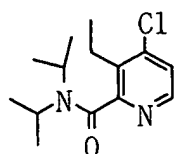
Cloreto de tionila (60 ml, 823 mmol) foi diluído com tolueno

(100 ml) e aquecida a 45°C. Adicionou-se à mistura N,N-dimetilformamida (16 ml, 207 mmol) e a mistura resultante foi agitada nas mesmas condições durante uma hora. Adicionou-se à mistura, ácido picolínico (25 g, 203 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 80°C durante uma hora e 20 minutos. Após a mistura de reação ter sido concentrada e se ter adicionado diisopropilamina (185 ml, 807 mmol) e acetonitrila (500 ml) ao resíduo, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 21 horas e 30 minutos. Após a mistura de reação ter sido concentrada, o resíduo foi separado com acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com uma solução salina saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila) para se obter o composto titular (31,1 g, rendimento: 63,6 %) como um sólido castanho claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,11(6H, d, $J=7$ Hz), 1,43(6H, d, $J=6$ Hz), 3,54-3,66(2H, m), 7,56-7,62(2H, m), 8,51-8,56(1H, m).

(92b) 4-cloro-3-etil-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida

Fórmula 355



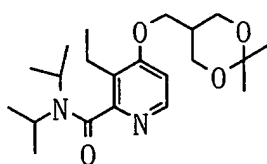
A uma solução em tetraidrofurano (desidratado) (50 ml) de diisopropilamina (1,35 g, 13,3 mmol), adicionou-se n-butil lítio (1,6 M hexano solução, 6,75 ml, 10,8 mmol) por gotejamento, sob resfriamento com gelo, em uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura resultante foi agitada nas mesmas condições durante 30 minutos. Após a mistura de reação ter sido resfriada a -70°C, adicionou-se uma solução em tetraidrofurano da 4-cloro-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida (2 g, 8,31 mmol) obtido na etapa (92a) acima, à mistura e a mistura resultante foi agitada a -70°C durante 1,5 hora. À mistura de reação adicionou-se iodeto de etila (798 μl , 10 mmol) e a

mistura resultante foi agitada a de -70°C a 0°C durante 3 horas. À mistura de reação adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de heptano/acetato de etila) para se obter o composto titular (1,9 g, rendimento: 85,1 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,15(6H, d, $J=7$ Hz), 1,25(3H, t, $J=7$ Hz), 1,58(6H, d, $J=7$ Hz), 2,70-2,84(2H, m), 3,42-3,60(2H, m), 7,26(1H, d, $J=6$ Hz), 8,28(1H, d, $J=6$ Hz).

(92c) 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-etil-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida

Fórmula 356



A uma solução em sulfóxido de dimetila (20 ml) da 4-cloro-3-etil-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida (1 g, 3,72 mmol) obtida na etapa (92b) acima, adicionou-se hidreto de sódio oleoso, em óleo (195 mg, 4,46 mmol sendo que o teor foi considerado como de 55 %), à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol (598 mg, 4,09 mmol) obtido no Exemplo (11a), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16,5 horas. Adicionou-se acetato de etila à mistura de reação. A mistura foi lavada duas vezes com uma solução salina saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo foi lavado com éter de dietila para se obter o composto titular (520 mg, rendimento: 36,9 %) como um sólido amarelo claro.

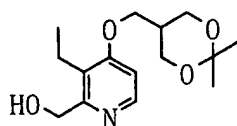
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,10-1,22(9H, m), 1,44(3H,

s), 1,49(3H, s), 1,58(6H, d, J=7 Hz), 2,14-2,22(1H, m), 2,55-2,66(2H, m), 3,46-3,60(2H, m), 3,86-3,98(2H, m), 4,10-4,26(4H, m), 6,77(1H, d, J=6 Hz), 8,32(1H, d, J=6 Hz).

(92d) 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-etilpiridin-2-

5 il)metanol

Fórmula 357



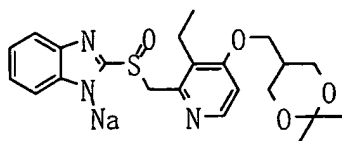
A uma solução em tetraidrofurano (10 ml) da 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-etil-N,N-diisopropilpiridina-2-carboxamida (520 mg, 1,37 mmol) obtida na etapa (92c) acima, adicionou-se hidreto de lítio
10 alumínio (156 mg, 4,11 mmol) sob resfriamento com gelo e a mistura foi agitada sob resfriamento com gelo durante uma hora. À mistura de reação adicionou-se seqüencialmente água (0,2 ml), uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N (0,2 ml), e água (0,6 ml). Em seguida, a mistura foi filtrada através de celite e o solvente foi removido por destilação do filtrado
15 sob pressão reduzida. A uma solução em metanol (20 ml) do resíduo adicionou-se borodireto de sódio (51,8 mg, 1,37 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se uma solução salina saturada à mistura de reação. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e
20 concentrada para se obter um produto bruto do composto titular (456 mg, rendimento: 118 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm;1,09(3H, t, J=7 Hz), 1,43(3H, s), 1,49(3H, s), 2,14-2,22(1H, m), 2,52(2H, q, J=7 Hz), 3,90(2H, dd, J=5, 12 Hz), 4,08-4,22(4H, m), 4,71(2H, s), 6,76(1H, d, J=6 Hz), 8,31(1H, d, J=6 Hz).
25

(92e) sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-

il)metóxi)-3-etilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 358

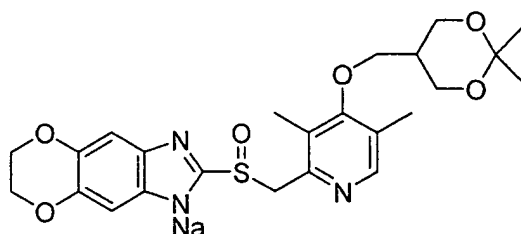


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas (6d), (6e), e (6f) do Exemplo 6 usando o (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-etilpiridin-2-il)metanol obtido na etapa (92d) acima para se obter o composto titular (159 mg, rendimento global: 25 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,07(3H, t, $J=7$ Hz), 1,33(3H, s), 1,35(3H, s), 2,06-2,16(1H, m), 2,62-2,82(2H, m), 3,78(2H, dd, $J=6, 12$ Hz), 3,98(2H, dd, $J=4, 12$ Hz), 4,09(2H, d, $J=10$ Hz), 4,36(1H, d, $J=13$ Hz), 4,77(1H, d, $J=13$ Hz), 6,80-6,98(2H, m), 6,93(1H, d, $J=6$ Hz), 7,38-7,48(2H, m), 8,28(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 93 - sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-6,7-diidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol

Fórmula 359

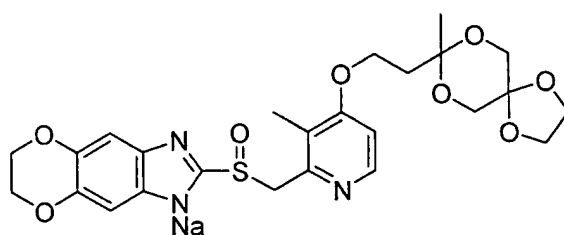


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (5f) a (5h) usando o (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol, que foi obtido submetendo-se monoidrato de (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol obtido da mesma maneira que no exemplo 96(5) a destilação azeotrópica com tolueno, e 6,7-diidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[d]imidazol-2-tiol, para se obter o composto titular (395 mg, total 61,7 % de rendimento) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,32(3H, s), 1,35(3H, s), 2,00-2,13(1H, m), 2,18(6H, s), 3,69-3,86(4H, m), 3,91-4,03(2H, m), 4,14(4H, s), 4,31(1H, d, $J=12$ Hz), 4,70(1H, d, $J=12$ Hz), 6,82(2H, s), 8,19(1H, s).

5 Exemplo 94 - sal de sódio de 2-(((3-metil-4-(2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-6,7-diidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol

Fórmula 360

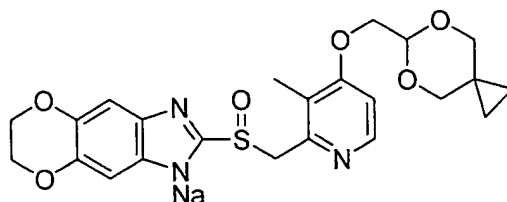


10 Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (5d) a (5h) usando o 2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etanol e 6,7-diidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[d]imidazol-2-tiol obtido no Exemplo (73b) para se obter o composto titular (110 mg, teor: 93,5 %, rendimento total de 9,2 %) como um sólido branco.

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,39(3H, s), 2,05-2,23(5H, m), 3,56-3,72(4H, m), 3,75-3,93(4H, m), 4,02-4,22(6H, m), 4,31(1H, d, $J=13$ Hz), 4,75(1H, d, $J=13$ Hz), 6,82(2H, s), 6,88(1H, d, $J=5$ Hz), 8,24(1H, d, $J=5$ Hz).

20 Exemplo 95 - sal de sódio de 2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-6,7-diidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol

Fórmula 361

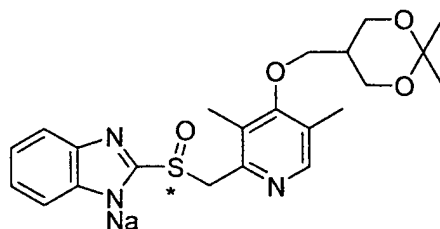


Repetiu-se o mesmo procedimento que nas etapas de (5f) a (5h) usando o (4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metanol obtido no Exemplo (2d) e 6,7-diidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[d]imidazol-2-tiol para se obter o composto titular (364 mg, rendimento total de 55,6 %) como um sólido rosa claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0,26-0,40(2H, m), 0,50-0,66(2H, m), 2,16(3H, s), 3,26(2H, d, $J=12$ Hz), 4,09(2H, d, $J=4$ Hz), 4,12(2H, d, $J=12$ Hz), 4,15(4H, s), 4,33(1H, d, $J=13$ Hz), 4,76(1H, d, $J=13$ Hz), 5,02(1H, t, $J=4$ Hz), 6,83(2H, s), 6,94(1H, d, $J=6$ Hz), 8,26(1H, d, $J=6$ Hz).

Exemplo 96 - sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 362



(1) Isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (429 mg, 1 mmol) foi dissolvido em etanol (0,85 ml) e adicionou-se a isto uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (1 ml, 1 mmol). Após a mistura ter sido concentrada sob pressão reduzida e se ter adicionado etanol (0,85 ml), a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se então tetraidrofurano (0,85 ml), e, então, adicionou-se t-butilmetil éter (8 ml) para tornar a mistura turva (turva branca). Após a mistura ter sido deixada descansar à temperatura ambiente de um dia para o outro, o precipitado gerado foi recolhido por meio de filtração para se obter o composto titular (191 mg, rendimento de 42 %)(Lote A) como um sólido

branco.

(2) Isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-
((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-
1H-benzimidazol (490 mg, 1,14 mmol, excesso enantiomérico: 98 %ee) foi
5 dissolvido em etanol (0,98 ml) e adicionou-se a isto uma solução aquosa de
hidróxido de sódio 1N (1,14 ml, 1,14 mmol). Após a mistura ter sido
concentrada sob pressão reduzida e adicionou-se a isto etanol (0,98 ml), a
mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Esta operação foi repetida duas
vezes. Após se adicionar acetato de etila (6 ml), o composto titular obtido na
10 etapa (1) (Lote A) foi adicionada como uma semente à mistura. A mistura foi
concentrada sob pressão reduzida. Após se adicionar acetato de etila (8 ml), o
composto titular obtido na etapa (1) (Lote A) foi adicionada como uma
semente à mistura, a mistura foi deixada descansar à temperatura ambiente
durante uma hora e 13 minutos. Adicionou-se mais acetato de etila (2 ml) à
15 mistura, a mistura foi deixada descansar à temperatura ambiente de um dia
para o outro. O precipitado gerado foi recolhido por meio de filtração para se
obter o composto titular (309 mg, rendimento de 60 %)(Lote B) como cristal
branco.

(3) A uma solução em etanol (8 ml) de um isômero óptico
20 (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-
il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (4 g, 9,31
mmol), adicionou-se a isto uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N
(9,31 mmol, 9,31 mmol). Após a mistura ter sido agitada nas mesmas
condições durante 2 horas, o solvente foi removido por destilação sob pressão
25 reduzida. Adicionou-se etanol (8 ml) ao resíduo e isto foi destilado sob
pressão reduzida. Após esta operação ter sido repetida duas vezes, adicionou-
se acetato de etila (80 ml) ao resíduo, adicionou-se o composto titular (Lote
B) obtido na etapa (2) como cristal de semente e a mistura resultante foi
deixada descansar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Após

deixar descansar mais ainda a 4°C de um dia para o outro, o precipitado gerado foi recolhido por meio de filtração para se obter o composto titular (1,1 g, rendimento: 25,9 %) (Lote C) como cristal amarelo claro. Parte do solvente do filtrado assim obtido foi removida por destilação sob pressão reduzida. O cristal resultante, após ter sido deixado descansar à temperatura ambiente durante 2 horas, foi recolhido por meio de filtração para se obter o composto titular (2,5 g, rendimento: 59,5 %)(Lote D) como cristal amarelo claro.

(4) A uma solução em etanol (10 ml) de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (200 mg, 0,466 mmol, excesso enantiomérico: 77,1 %ee), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (466 µl, 0,466 mmol), à temperatura ambiente, e, em seguida, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Após se adicionar etanol (10 ml), a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Esta operação foi repetida duas vezes. Ao resíduo adicionou-se acetato de etila (40 ml), e a suspensão resultante foi dissolvida em etanol. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e dissolvida em acetato de etila (4 ml) e etanol (2 ml). Em seguida, o composto titular (Lote D) obtido na etapa (3) foi adicionado como uma semente e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 2-propanol (0,4 ml) e acetato de etila (4 ml) e, então, o composto titular (Lote D) obtido na etapa (3) foi adicionado como uma semente. Após ter sido deixada descansar à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Após a mistura resultante ter sido dissolvida em etanol (0,2 ml) e acetato de etila (3 ml), adicionou-se o composto titular (Lote D) obtido na etapa (3) à temperatura ambiente como uma semente enquanto se agitava. Em cerca de 10 minutos, um precipitado começou a emergir. Após agitar adicionalmente durante cerca de 10 minutos, o precipitado gerado foi recolhido por meio de

filtração para se obter o composto titular (44 mg, rendimento de 21 %)(Lote E) como cristal branco.

(5) Isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-
 ((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-
 5 1H-benzimidazol (340 mg, 0,792 mmol, excesso enantiomérico, 47 %ee) foi
 dissolvido em etanol (4,5 ml) à temperatura ambiente, e adicionou-se a isto
 uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (792 ml, 0,792 mmol). A
 mistura foi concentrada a 40°C sob pressão reduzida. Após se adicionar
 etanol (0,9 ml), a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Esta operação
 10 foi repetida duas vezes para remover azeotropicamente água. Após se
 adicionar acetato de etila à mistura, a mistura foi agitada à temperatura
 ambiente, recolhida por meio de filtração, e lavada com acetato de etila (4,5
 ml) para se obter o composto titular (Lote F) (230 mg, rendimento de 64,3 %)
 como um sólido amarelo claro. O filtrado foi submetido à mesma operação
 15 para se obter o composto titular (Lote G)(47 mg, rendimento: 13,1 %) como
 um sólido amarelo claro.

HPLC

(Condições) coluna: CHIRALPAK AD-H (fabricada pela
 Daicel Chemical Industries, Ltd.)(0,46 cm ϕ $\times$ 25 cm)

20 Fase móvel: hexano/etanol=1/1 (v/v), taxa de fluxo: 0,6
 ml/min, detecção: UV 254 nm).

(Resultados de análise)

Lote B: o tempo de retenção: 16,7 minutos, excesso
 enantiomérico: 100 %ee;

25 Lote C: o tempo de retenção: 17,2 minutos, excesso
 enantiomérico: 100 %ee;

Lote D: o tempo de retenção: 16,8 minutos, excesso
 enantiomérico: 100 %ee;

Lote E: o tempo de retenção: 18,0 minutos, excesso

enantiomérico: 100 %ee;

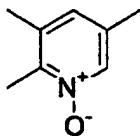
Lote F: o tempo de retenção: 17,1 minutos, excesso enantiomérico: 39 %ee;

5 Lote G: o tempo de retenção: 17,1 minutos, excesso enantiomérico: 62 %ee.

Exemplo 97 - sal de sódio de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

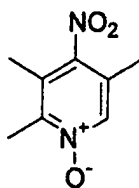
(1) 2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido

10 Fórmula 363



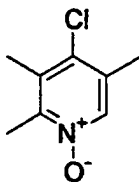
A ácido acético (1,43 kg, 23,83 mol), adicionou-se 2,3,5-trimetilpiridina (1,43 kg, 11,80 mol), ao longo de 15 minutos. Após 15 minutos, adicionou-se por gotejamento uma solução de peróxido de hidrogênio a 35 % (1,38 kg, 14,2 mol) ao longo de 30 minutos, a mistura foi agitada a de 90°C a 95°C de um dia para o outro. À mistura de reação adicionou-se sulfito de sódio (220 g). A mistura de reação foi despejada em uma mistura de carbonato de sódio (2,5 kg) e água (12 l) e a mistura foi extraída com clorofórmio (3,0 l × 4). A camada orgânica obtida foi concentrada até precipitar-se um cristal. Adicionou-se ao precipitado n-hexano (2,5 l). A mistura resultante foi agitada sob resfriamento com gelo de um dia para o outro. O cristal resultante foi filtrado para se obter um composto desejado (1,53 kg).

(2) 2,3,5-trimetil-4-nitropiridina 1-óxido

Fórmula 364

A ácido sulfúrico 98 % (4,93 kg, 49,3 mol) adicionou-se 2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido (1,38 kg, 10,1 mol). Após se adicionar a isto por gotejamento ácido nítrico a 97 % (1,44 kg) ao longo de 50 minutos, a mistura
 5 foi aquecida a 85°C durante 4 horas. A mistura de reação foi despejada em uma mistura de hidrogeno carbonato de amônio (10,6 kg) e água (9,0 l). A mistura foi extraída com acetato de etila (3,0 l × 3). A camada orgânica obtida foi concentrada e secada sob vácuo de um dia para o outro para se obter um produto desejado (1,50 kg).

10 (3) 4-cloro-2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido

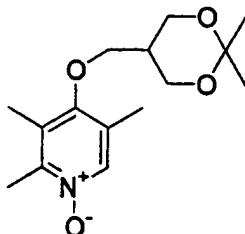
Fórmula 365

A 2,3,5-trimetil-4-nitropiridina 1-óxido (850 g, 4,67 mol), adicionou-se água (400 g) e ácido clorídrico concentrado a 36 % (1,69 kg) e a mistura foi aquecida a 70°C. Adicionou-se à mistura N,N-dimetilformamida
 15 (115 ml) e então a mistura resultante foi aquecida a 100°C. Após o completamento da reação, a mistura de reação foi resfriada a 20°C e despejada em uma mistura de carbonato de potássio (1,40 kg) e água (7 l). A mistura foi extraída com clorofórmio (1,0 L × 3), a camada orgânica secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O produto bruto obtido foi isto foi
 20 agitado durante 2 horas em uma mistura de éter de diisopropila (500 ml) e n-hexano (1,0 l), e, em seguida, realizou-se filtração com sucção. O produto úmido obtido foi secado sob vácuo de um dia para o outro para se obter um

produto desejado (666,4 g).

(4) 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilmetóxi)-2,3,5-trimetilpiridina
1-óxido

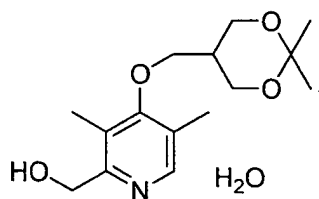
Fórmula 366



5 Uma mistura de 4-cloro-2,3,5-trimetilpiridina 1-óxido (840 g),
(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol (688 g) e tolueno (2,52 l) foi aquecida
em refluxo enquanto se removia o teor de água. Enquanto se prosseguia com a
desidratação azeotrópica, adicionou-se hidróxido de potássio (0,58 kg) à
mistura de reação ao longo de 3 horas e 45 minutos, e a desidratação
10 azeotrópica foi prosseguida durante 2,5 horas. A mistura foi resfriada a 30°C
ou menos, e adicionou-se à mistura acetato de etila (2,5 l) e a 17 % solução
salina (3,5 l) e, então, a mistura foi deixada descansar de um dia para o outro.
A camada de acetato de etila foi separada e a camada aquosa foi extraída com
acetato de etila (1,0 L x 3). As camadas de acetato de etila foram combinadas,
15 filtradas através de celite, e concentradas sob pressão reduzida para se obter
um produto desejado (1,20 kg).

(5) monoidrato de 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-
dimetilpiridin-2-il)metanol

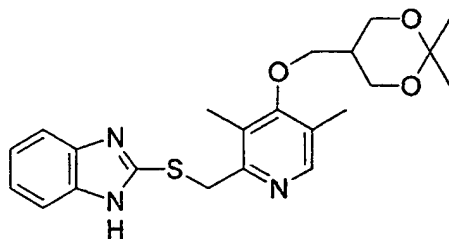
Fórmula 367



20 A uma mistura de 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-2,3,5-
trimetilpiridina N-óxido (1,20 kg) e acetato de sódio (0,18 kg) aquecida a de

50°C a 60°C, adicionou-se por gotejamento anidrido acético (1,10 kg) foi ao longo de 1,5 hora. Após 0,5 hora, a mistura foi aquecida a 80°C durante 4,5 horas e resfriada a uma temperatura interna abaixo de 30°C ou menos, deixada descansar, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em metanol (1,0 l) e a solução foi adicionada em uma mistura de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 48 % (0,71 kg) e água fria (2,85 l) durante uma hora. Após ser agitada à temperatura ambiente durante 5 horas e 45 minutos, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo assim concentrado, adicionou-se água (3,0 l) e a mistura foi extraída com tolueno (2,3 L × 4). As camadas de tolueno foram combinadas e lavadas com água (1,2 l). A camada orgânica obtida foi filtrada através de celite e concentrada. Ao resíduo obtido adicionou-se éter de diisopropila (1,15 l), à temperatura ambiente, e mais água quente (45°C, 74 ml). Após confirmar a precipitação de cristal, a mistura foi agitada a 25°C durante uma hora. Após se despejar heptano (3,6 l), a mistura foi agitada de um dia para o outro. A mistura foi agitada adicionalmente sob resfriamento com gelo durante 5 horas e, depois, filtrada para se obter cristal amarelo. Ao cristal amarelo obtido, adicionou-se éter de diisopropila (3,5 l) e a mistura foi dissolvida a 50°C. Após se remover a substância insolúvel por meio de filtração, a mistura foi resfriada gradualmente e deixada descansar a 5°C de um dia para o outro. O cristal obtido foi filtrado e lavado com heptano (0,5 l) e secado com ar para se obter um produto desejado (0,69 kg).

(6) 2-(((4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 368

A monoidrato de (4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol (690 g), adicionou-se tolueno para realizar desidratação azeotrópica (2,1 L $\times$ 5, 1,75 L $\times$ 1). Ao produto concentrado
 5 obtido, adicionou-se tolueno (393 ml) para obter uma solução em tolueno (921 g) de (4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol.

À solução em tolueno de (4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol (845,7 g, teor: 61,7 %, quantidade:
 10 521,8 g, 1,855 mol), adicionou-se seqüencialmente tetraidrofurano (2609 ml), tolueno (669 ml) e trietilamina (375,3 g, 3,709 mol) em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada enquanto se resfriava com gelo seco/etanol. Trinta minutos após o início do resfriamento, adicionou-se cloreto de metanossulfonila (254,9 g, 2,226 mol) por gotejamento durante 42 minutos.
 15 Após completamento da adição por gotejamento, a mistura foi agitada sob resfriamento por meio de um banho de gelo. Após cerca de 1,5 hora, despejou-se uma solução em tetraidrofurano (3653 ml) de 2-mercaptobenzimidazol (334,28 g, 2,226 mol) à mistura durante 2 minutos e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 18 horas. À
 20 mistura de reação despejou-se tolueno (3653 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 20 % peso/peso (1852,4 g) e adicionou-se mais H₂O (2322 ml). Desta maneira realizou-se a extração e separação. A camada orgânica foi lavada duas vezes com uma solução aquosa de cloreto de amônio a 20 % peso/peso (4174 g) e lavada adicionalmente com H₂O (4174 ml).

A camada orgânica obtida foi concentrada sob pressão reduzida (40°C) para se obter substância oleosa castanha (2,40 kg, contendo tolueno 1446 ml, tetraidrofurano 168 ml, calculado a partir de espectro de RMN ^1H).

5 O óleo castanho assim obtido foi transferido para um recipiente de cristalização, lavado com tolueno (119 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 10 minutos, despejou-se t-butil metil éter (134 ml) e a mistura foi agitada continuamente à temperatura ambiente. Após 20 minutos, adicionou-se mais t-butil metil éter (127 ml) e a mistura foi
10 agitada continuamente à temperatura ambiente. Após 30 minutos adicionou-se mais t-butil metil éter (266 ml) por gotejamento durante 20 minutos, e a mistura foi agitada continuamente à temperatura ambiente. Após um minuto iniciou-se adição por gotejamento de t-butil metil éter (522 ml). Após 8 minutos confirmou-se precipitação do cristal. A adição por gotejamento foi
15 terminada em uma hora e 20 minutos. Após a mistura resultante ter sido agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos, adicionou-se por gotejamento heptano (2348 ml) durante uma hora e 17 minutos e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro.

Cerca de 15,5 horas após a adição por gotejamento de heptano,
20 o cristal precipitado foi submetido a filtração com sucção, enxaguado com tolueno/ t-butil metil éter/heptano (587 ml/391 ml/587 ml) e secado com vácuo. O cristal úmido assim obtido foi secado ao ar (50°C) para se obter um produto desejado.

Rendimento: 619,0 g, teor: 96,5 %, quantidade: 597,3 g,
25 rendimento: 77,8 % (quantidade base), pureza por HPLC: 98,0 %

<condições de análise de HPLC (verificação reação, medição de pureza por HPLC e quantificação)>

Coluna: YMC-Pack Pro C18 AS-302 (5 μm , 4,6 mm $\times$ 150 mm I.D. [diâmetro interno])

Fase móvel: solução A (MeCN/20 mM AcONH₄ aq.= 100/900 (v/v)), solução B (MeCN/20 mM AcONH₄ aq.= 800/200 (v/v))

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Deteção: UV 254 nm

5 Temp. da estufa: 25°C

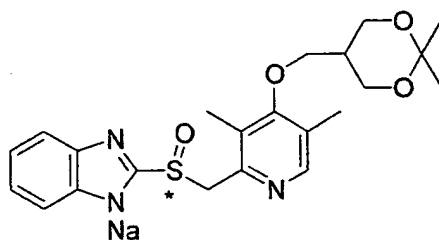
Temp. da amostra: 25°C

Condição de gradiente (tempo/conc. da solução B): 0,01 min/0 %→25 min/100 %→30 min/100 %→30,01 min/0 %→40 min/parada

RT [tempo de retenção]= 18,4 min

10 (7) Sal de sódio bruto de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 369



15 O teor de água de 2-(((4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol, tolueno, L-(+)-tartarato de dietila, e N,N-diisopropiletilamina usado na reação foi medido de acordo com a técnica de Karl Fischer (quantidade total: 0,885 g).

20 2-(((4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol (580,3 g, teor: 96,5 %, quantidade: 560,0 g, 1,354 mol), tolueno (3864 ml), e H₂O (2,81 g, 0,156 mol) foram adicionados seqüencialmente em uma atmosfera de nitrogênio e a mistura foi agitada enquanto se aquecia a 60°C. Após 6 minutos, adicionou-se L-(+)-tartrato de dietila (122,9 g, 0,596 mol) com tolueno (560 ml) à suspensão resultante, e o frasco do reagente foi lavado. Após 30 minutos, confirmou-se a dissolução.

Após 8 minutos, adicionou-se tetraisopropóxido de titânio(IV) (77,0 g, 0,271 mol) e o frasco do reagente foi lavado com tolueno (56 ml). A mistura resultante foi agitada enquanto se agitava à mesma temperatura durante cerca de uma hora. A mistura foi resfriada a 8°C e adicionou-se N,N-diisopropiletilamina com tolueno (280 ml) (56,01 g, 0,742 mol), e, então, o frasco do reagente foi lavado. Após 10 minutos, adicionou-se por gotejamento uma solução em tolueno (840 ml) de hidroperóxido de cumeno (259,2 g, 1,422 mol) durante 47 minutos e a mistura foi agitada a 8°C durante cerca de 18,5 horas. Uma solução aquosa de tiosulfato de sódio a 30 % peso/peso (2240 g) resfriada foi despejada e a mistura foi agitada durante 12 minutos, e, então, a camada aquosa foi descartada. Na camada orgânica despejou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4 % peso/peso (2240 g) e a mistura foi agitada, e deixada descansar. A camada aquosa foi separada para se obter uma solução aquosa de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol extraída com a solução aquosa de hidróxido de sódio como uma suspensão amarela-acastanhada. Despejou-se em tolueno (7840 ml), a solução (2,98 kg) de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol extraída com a solução aquosa de hidróxido de sódio, e a mistura foi agitada. Adicionou-se à mistura de maneira seqüencial, uma solução aquosa de ácido acético a 20 % peso/peso (400 ml), uma solução aquosa de NaOH a 8 % (50 ml), e uma solução aquosa de ácido acético a 20 % peso/peso (8 ml) enquanto se agitava, e o pH foi ajustado em 8,64. A mistura foi deixada descansar e separada, e a camada aquosa foi descartada. A camada orgânica foi lavada com uma solução salina aquosa a 5 % peso/peso (2240 g), separada para se obter uma solução de extração com tolueno de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-

benzimidazol (7,31 kg) (seu teor: 567,7 g, 1,322 mol) como uma solução amarela-acastanhada.

À solução de extração com tolueno obtida, adicionou-se uma solução de extração em tolueno, adicionou-se uma solução de metóxido de sódio em metanol a 28,3 % (245,6 g, 1,286 mol) durante um minuto, enquanto se agitava à temperatura ambiente. Subseqüentemente, adicionou-se a esta solução por gotejamento t-butil metil éter (1120 ml) durante 3 minutos, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 6 minutos, confirmou-se que o cristal havia se precipitado. A mistura foi agitada continuamente durante cerca de 30 minutos. Adicionalmente, adicionou-se por gotejamento t-butil metil éter (7840 ml) ao longo de 2 horas e 40 minutos e isto foi agitado continuamente à temperatura ambiente de um dia para o outro.

Cerca de 13 horas após se adicionar por gotejamento o t-butilmetil éter, o cristal precipitado foi submetido a filtração com sucção, enxaguado com tolueno/t-butil metil éter (1047 ml/1193 ml) e secada com vácuo durante 15 minutos. O cristal úmido assim obtido foi secado sob pressão reduzida (40°C) para se obter um produto desejado.

Rendimento: 546,8 g, teor: 101,7 %, quantidade: 546,8 g (sendo que o teor foi considerado como de 100 %), rendimento: 90,9 % (quantidade base), pureza de HPLC: 98,2 %, excesso enantiomérico: 100 %ee

<condições de análise de HPLC (verificação da reação, medição e quantificação da pureza com HPLC)>

Coluna: YMC-Pack Pro C18 AS-302 (5 µm, 4,6 mm × 150 mm I.D. [diâmetro interno])

Fase móvel: solução A (MeCN/20 mM AcONH₄ aq.= 100/900 (v/v)), solução B (MeCN/20 mM AcONH₄ aq.= 800/200 (v/v))

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Deteção: UV 254 nm

Temp. da estufa: 25°C

Temp. da amostra: 25°C

Condição de gradiente (tempo/solução B conc.): 0,01 min/0

%→25 min/100 %→30 min/100 %→30,01 min/0 %→40 min/parada

RT [tempo de retenção]= 14,1 min

5 <condições de análise de HPLC (excesso enantiomérico)>

Coluna: DAICEL CHIRALPAK IA (4,6 mm × 250 mm I.D.

[diâmetro interno])

Fase móvel: EtOH/MTBE= 150/850 (v/v)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

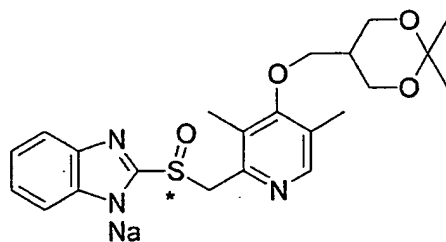
10 Detecção: UV 284 nm

Temp. da estufa: 25°C

Temp. da amostra: 25°C

(8) Sal de sódio purificado de um isômero óptico (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol

Fórmula 370



A um isômero óptico bruto (com tempo de retenção curto) de 2-(((4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol de sódio (536,8 g, 1,189 mol), adicionou-se etanol (1074 ml). O isômero bruto foi dissolvido em etanol à temperatura ambiente. Despejou-se na solução mais t-butil metil éter (1074 ml). A solução assim obtida foi submetida a filtração com sucção através um leito de Hyflo Super-Cel (107,4 g, lavada sequencialmente com etanol/t-butil metil éter (1074 ml/1074 ml) e t-butil metil éter (537 ml)), e enxaguada com etanol/t-

butil metil éter (215 ml/215 ml).

O filtrado obtido foi transferido para um recipiente de cristalização e lavado com etanol/t-butil metil éter (54 ml/54 ml) para plena transferência e, iniciou-se a agitação à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se por gotejamento t-butil metil éter (1610 ml) durante 6 minutos e a mistura foi agitada continuamente à temperatura ambiente. Após 11 minutos, adicionou-se por gotejamento t-butil metil éter (268 ml) durante 2 minutos e a mistura foi agitada continuamente. Após um minuto confirmou-se a precipitação do cristal. A mistura foi agitada continuamente durante 31 minutos e adicionou-se por gotejamento t-butil metil éter (268 ml) durante 9 minutos. Após a mistura ter sido agitada à temperatura ambiente durante 8 minutos, adicionou-se por gotejamento mais t-butil metil éter (8589 ml) durante uma hora e 10 minutos e a mistura foi agitada continuamente à temperatura ambiente.

Cerca de 22 horas após se ter completado a adição por gotejamento de t-butil metil éter, o cristal precipitado foi submetido a filtração com sucção enquanto se introduzia nitrogênio, foi lavado seqüencialmente com etanol/t-butilmetil éter (107 ml/966 ml), e t-butil metil éter (1074 ml), e secado com vácuo durante 8 minutos. Do cristal obtido úmido (584,54 g), o cristal úmido (531,10 g) foi secado sob pressão reduzida (50°C) para se obter um produto desejado.

Rendimento: 419,6 g, pureza de HPLC: 99,4 %

<condições de análise de HPLC (Medição e quantificação da pureza por HPLC)>

Coluna: YMC-Pack Pro C18 AS-302 (5 µm, 4,6 mm × 150 mm I.D. [diâmetro interno])

Fase móvel: solução A (MeCN/20 mM AcONH₄ aq.= 100/900 (v/v)), Solução B (MeCN/20 mM AcONH₄ aq.= 800/200 (v/v))

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Detecção: UV 254 nm

Temp. da estufa: 25°C

Temp. da amostra: 25°C

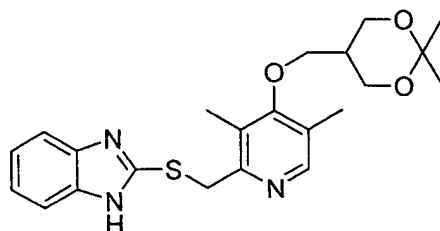
Condição de gradiente (tempo/solução B conc.): 0,01 min/0

5 %→25 min/100 %→30 min/100 %→30,01 min/0 %→40 min/stop

RT [TEMPO DE RETENÇÃO] = 14,1 min

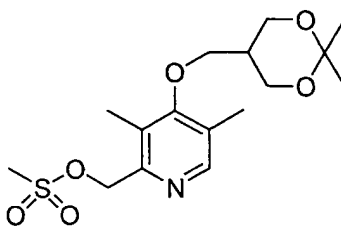
Exemplo de produção 1 - 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 371



10 (1a) metanossulfonato de (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metila

Fórmula 372



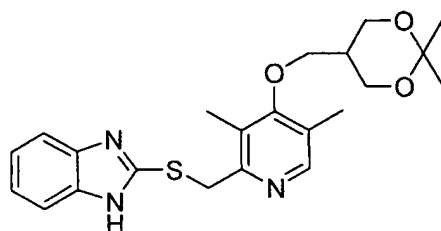
(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol (2,5 g, 8,35 mmol porque o teor de água foi considerado como sendo 7,28 %) foi dissolvido em tolueno e a mistura foi submetida duas vezes para desidratação azeotrópica. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml). Adicionou-se à solução trietilamina (2,33 ml, 16,7 mmol) e a mistura foi agitada em atmosfera de nitrogênio sob resfriamento com gelo. Adicionalmente, adicionou-se por gotejamento cloreto de metanossulfonila 20 (0,766 ml, 10 mmol) a uma temperatura interna abaixo de 11,5 °C durante 2

minutos. A mistura de reação foi agitada durante 13 minutos nas mesmas condições, diluída com acetato de etila e lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e filtrada através de sílica-gel e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o composto titular (2,8 g, 93,3 %) como um sólido laranja claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,37(3H, s), 2,07-2,15(1H, m), 2,23(3H, s), 2,26(3H, s), 3,22(3H, s), 3,81(2H, dd, $J=6$, 12 Hz), 3,89(2H, d, $J=7$ Hz), 4,02(2H, dd, $J=4$, 12 Hz), 5,29(2H, s), 8,24(1H, s).

(1b) 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 373



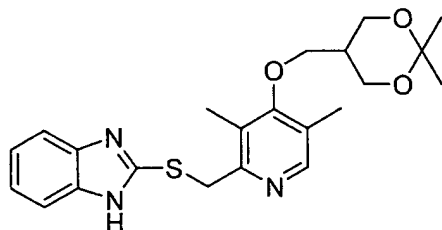
A uma mistura de (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metila metanossulfonato (500 mg, 1,39 mmol). Adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol (209 mg, 1,39 mmol) e tetraidrofurano (5 ml), trietilamina (0,387 ml, 2,78 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 14 horas e 25 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e tolueno e adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 0,1N ao resíduo e removeu-se a substância insolúvel por meio de filtração. A camada orgânica foi recolhida e a camada aquosa foi extraída novamente com tolueno. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com uma solução salina saturada, secadas sobre sulfato de sódio, e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em n-heptano/acetato de etila (1/1) e submetido a

cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=1/1→0/1) para se obter o composto titular (549 mg, 95,5 %) como um óleo viscoso incolor.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, s), 2,05-2,16(1H, m), 2,20(3H, s), 2,28(3H, s), 3,80(2H, dd, J=6, 12 Hz), 3,86(2H, d, J=7 Hz), 4,01(2H, dd, J=4, 12 Hz), 4,68(2H, s), 7,08-7,14(2H, m), 7,38-7,50(2H, m), 8,17(1H, s).

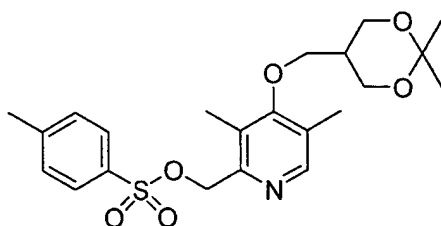
Exemplo de produção 2 - 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

10 Fórmula 374



(2a) (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metila 4-metilbenzenossulfonato

Fórmula 375



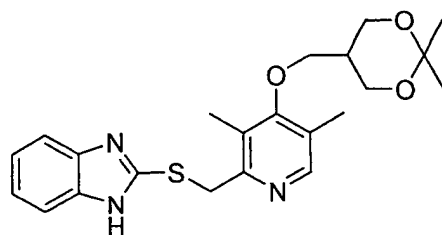
15 A uma solução em tetraidrofurano (30 ml) de (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol (738 mg, 2,61 mmol), adicionou-se hidróxido de sódio em pó (313 mg, 7,84 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 35 minutos. A mistura foi agitada adicionalmente durante 10 minutos sob resfriamento com gelo e adicionou-se aos poucos cloreto de p-toluenossulfonila (1,09 g, 5,74 mmol) durante um
20 minuto. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 17

horas e 40 minutos e diluída com tetraidrofurano, e então substância insolúvel foi removida por meio de filtração. Adicionou-se sílica-gel ao filtrado, e a mistura foi concentrada, e submetida a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=1/1) para se obter o composto titular (1,00 g, 88 %) como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,37(3H, s), 2,03-2,11(1H, m), 2,07(3H, s), 2,18(3H, s), 2,41(3H, s), 3,76-3,81(4H, m), 4,00(2H, dd, $J=4, 12$ Hz), 5,13(2H, s), 7,42(2H, d, $J=8$ Hz), 7,73(2H, d, $J=8$ Hz), 8,14(1H, s).

(2b) 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 376



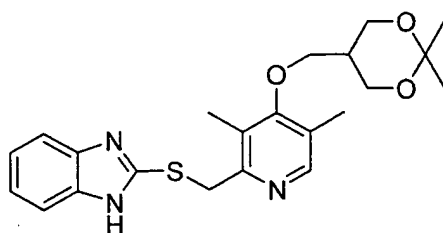
A uma mistura de (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metila 4-metilbenzenossulfonato (457 mg, 1,05 mmol), adicionou-se 2-mercaptobenzimidazol (158 mg, 1,05 mmol), e tetraidrofurano (5 ml), trietilamina (0,293 ml, 2,1 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas e 30 minutos. À mistura de reação, adicionou-se tolueno e uma solução aquosa diluída de hidróxido de sódio solução e a camada orgânica foi recolhida. A camada aquosa foi extraída novamente com tolueno. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com uma solução salina saturada, secadas sobre sulfato de sódio, e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em n-heptano/acetato de etila (1/1) e submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=1/1→0/1) para se obter o composto titular (419 mg, 96,5 %) como um

óleo viscoso incolor.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, s), 2,05-2,16(1H, m), 2,20(3H, s), 2,28(3H, s), 3,80(2H, dd, $J=6, 12$ Hz), 3,86(2H, d, $J=7$ Hz), 4,01(2H, dd, $J=4, 12$ Hz), 4,68(2H, s), 7,08-7,14(2H, m), 7,38-7,50(2H, m), 8,17(1H, s).

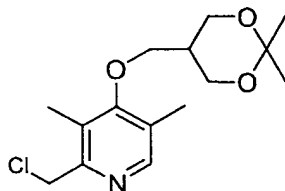
Exemplo de produção 3 - 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 377



(3a) 2-(clorometil)-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridina

Fórmula 378



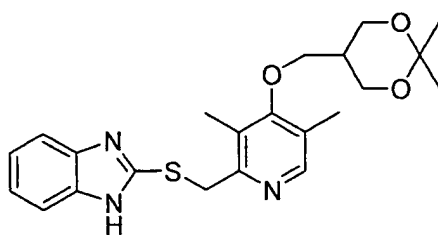
A uma solução em tolueno (16 ml) de (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metanol (800 mg, 2,85 mmol), adicionou-se trietilamina (0,397 ml, 2,85 mmol) e a mistura foi agitada em uma atmosfera de nitrogênio sob resfriamento com gelo. Adicionou-se por gotejamento cloreto de tionila (0,208 ml, 2,85 mmol) durante 2 minutos a uma temperatura interna abaixo de $7,7^\circ\text{C}$ e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila sob resfriamento com gelo e lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e a solução salina. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, e filtrada com sílica-gel. O filtrado foi concentrado sob

pressão reduzida para se obter o composto titular (0,837 g, 98 %) como um óleo castanho claro substância.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,37(3H, s), 2,05-2,16(1H, m), 2,21(3H, s), 2,28(3H, s), 3,81(2H, dd, $J=6, 12$ Hz), 3,88(2H, d, $J=7$ Hz), 4,01(2H, dd, $J=4, 12$ Hz), 4,76(2H, s), 8,19(1H, s).

(3b) 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 379



A uma mistura de 2-(clorometil)-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridina (837 mg, 2,79 mmol), 2-mercaptobenzimidazol (419 mg, 2,79 mmol) e hidróxido de sódio (223 mg, 5,58 mmol), adicionou-se metanol (20 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas e 55 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se tolueno e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 0,1N ao resíduo e removeu-se substância insolúvel por meio de filtração, e, então, a camada orgânica foi recolhida. A camada aquosa foi novamente extraída com tolueno. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com uma solução salina saturada, secadas sobre sulfato de sódio, e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em n-heptano/acetato de etila (1/1) e submetido a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=1/1→0/1) para se obter o composto titular (980 mg, 84,9 %) como uma espuma branca.

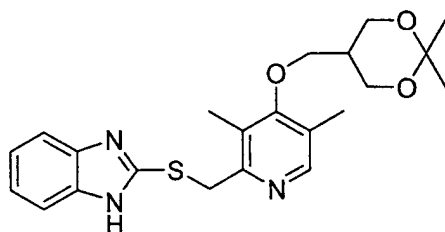
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, s), 2,05-2,16(1H, m), 2,20(3H, s), 2,28(3H, s), 3,81(2H, dd, $J=6, 12$ Hz),

3,86(2H, d, J=7 Hz), 4,01(2H, dd, J=4, 12 Hz), 4,68(2H, s), 7,08-7,14(2H, m), 7,38-7,50(2H, m), 8,17(1H, s).

Exemplo de produção 4 - 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

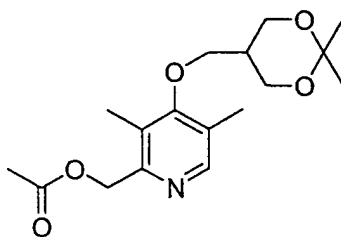
5

Fórmula 380



(4a) acetato de (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metila

Fórmula 381



4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-2,3,5-trimetilpiridina

10 1-óxido (10,5 g, 37,4 mmol) foi dissolvido em anidrido acético (100 ml) e a solução foi agitada a 85°C durante 1,5 hora. Após a mistura de reação ter sido concentrada, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=1/1→0/1) e uma fração desejada foi concentrada para se obter o

15 composto titular (6,1 g, 50,4 %) como um sólido amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,31(3H, s), 1,35(3H, s), 2,04(3H, s), 2,05-2,13(1H, m), 2,17(3H, s), 2,19(3H, s), 3,79(2H, dd, J=6, 12 Hz), 3,85(2H, d, J=7 Hz), 4,00(2H, dd, J=4, 12 Hz), 5,09(2H, s), 8,17(1H, s).

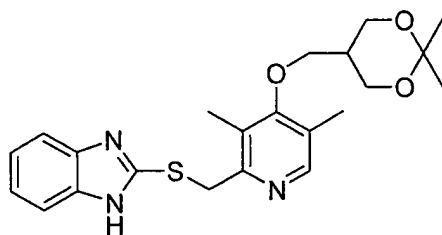
20

(4b)

2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-

dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzimidazol

Fórmula 382



A uma solução em sulfóxido de dimetila (10 ml) de t-butóxido de potássio (262 mg, 2,33 mmol) e 2-mercaptobenzimidazol (349 mg, 2,33 mmol), adicionou-se acetato de (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metila (500 mg, 1,55 mmol) e a mistura foi agitada em uma atmosfera de nitrogênio a 150°C durante 3 horas e 10 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com tolueno e lavada com uma solução aquosa diluída de hidróxido de sódio e uma solução salina saturada, secada sobre sulfato de sódio, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido duas vezes a cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: gradiente de n-heptano/acetato de etila=1/1) para se obter o composto titular (441 mg, 68,8 %) como uma espuma branca.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm; 1,33(3H, s), 1,36(3H, s), 2,05-2,16(1H, m), 2,20(3H, s), 2,28(3H, s), 3,80(2H, dd, J=6, 12 Hz), 3,86(2H, d, J=7 Hz), 4,01(2H, dd, J=4, 12 Hz), 4,68(2H, s), 7,08-7,14(2H, m), 7,38-7,50(2H, m), 8,17(1H, s).

Experimental Exemplo 1 - Efeito inibidor de secreção de ácido gástrico em um cão apresentando uma fístula gástrica crônica

(1) Método

Compostos de acordo com os Exemplos foram investigados quanto a um efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico e persistência do efeito contra secreção de ácido gástrico com o uso de cães grandes (peso corporal: cerca de 14 a 19 kg) apresentando uma fístula gástrica crônica.

Realizou-se um experimento durante 2 dias. No primeiro dia, histamina (50 ou 75 µg/kg/h) foi administrada intravenosamente de forma contínua durante 3 horas. Durante a administração de histamina, o suco gástrico foi recolhido a cada 20 minutos. Uma hora após o início da administração de histamina, um composto de teste (que é um composto preparado nos Exemplos) suspenso ou dissolvido em uma solução de metilcelulose a 0,5 % foi administrado a um volume de 0,1 ml/kg por meio de um cateter implantado no duodeno. O efeito inibidor do composto de teste contra secreção de ácido gástrico foi verificado durante as 2 horas após a administração. No segundo dia (ou seja, 24 horas após a administração do composto de teste), administrou-se intravenosamente histamina de forma contínua durante 2 horas. Durante a administração de histamina, o suco gástrico foi recolhido a cada 20 minutos e verificado quanto à persistência do efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico. Após ter-se medido a quantidade do suco gástrico, uma amostra de 0,5 ml do suco gástrico foi titulado a pH 7,0 com uma solução de hidróxido de sódio a 0,04 mol/l. Desta maneira mediu-se a concentração de ácido no suco gástrico. Calculou-se a produção de ácido gástrico (quantidade de secreção) multiplicando-se o volume de suco gástrico pela concentração de ácido. O efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico foi avaliado com base na taxa inibitória (%) de secreção de ácido gástrico no primeiro dia. O efeito inibidor (%) contra secreção de ácido gástrico foi obtido de acordo com a equação a seguir. Quando o número de animais foi de 2 ou mais, obteve-se um valor médio.

O efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico (%) = $(A - B) / A \times 100$

[A]: A produção de ácido gástrico (quantidade de secreção) durante de 20 minutos de 40 minutos após iniciação da administração de histamina até uma hora depois.

[B]: A produção de ácido gástrico durante de 20 minutos de

uma hora e 40 minutos após a administração do composto de teste até duas horas depois.

A persistência do efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico foi avaliada com base na taxa inibitória (%) contra secreção de ácido gástrico no segundo dia. A persistência (%) do efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico foi obtida de acordo com a seguinte equação:

A persistência (%) do efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico = $(C-D)/C \times 100$.

[C]: A quantidade total de produção de ácido gástrico desde o início da administração de histamina (no primeiro dia até uma hora depois).

[D]: A quantidade total de produção de ácido gástrico desde o início da administração de histamina (no segundo dia até uma hora depois).

(2) Resultados

Tabela 1

Composto	Dose (mg/kg, i.d.)	Número de animais	Efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico (%)	Persistência do efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico (%)
Exemplo 1	0,4	2	94	76
Exemplo 1	0,8	2	100	90
Exemplo 2	0,2	3	83	52
Exemplo 2	0,4	3	100	90
Exemplo 2	0,8	2	100	96
Exemplo 3	0,8	1	100	86
Exemplo 4	0,8	1	100	93
Exemplo 5	0,8	2	100	89
Exemplo 5	0,4	2	54	61

Tabela 2

Composto	Dose (mg/kg, i.d.)	Número de animais	Efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico (%)	Persistência do efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico (%)
Exemplo 6	0,8	1	100	89
Exemplo 7	0,8	1	99	90
Exemplo 8	0,8	1	100	88
Exemplo 9	0,8	2	100	90
Exemplo 10	0,8	2	98	90
Exemplo 10	1,6	1	100	87
Exemplo 11	0,4	3	79	65
Exemplo 11	0,8	3	100	89
Exemplo 12	0,8	1	100	86
Exemplo 13	0,8	2	100	74
Exemplo 19	0,4	4	13	-4
Exemplo 19	0,8	4	82	56
Exemplo 20	0,1	4	8	6

Exemplo 20	0,2	4	65	46
Exemplo 20	0,4	10	97	77
Exemplo 20	0,8	8	100	89
Exemplo 21	1,6	1	100	94
Exemplo 22	1,6	1	100	97
Exemplo 23	1,6	1	100	92
Exemplo 24	1,6	1	88	80
Exemplo 26	1,6	1	100	80
Exemplo 27	1,6	1	100	92
Exemplo 28	1,6	1	94	77
Exemplo 29	1,6	1	100	87
Exemplo 30	1,6	1	100	95
Exemplo 30	0,8	1	100	63
Exemplo 31	1,6	1	100	97
Exemplo 32	1,6	1	100	83
Exemplo 33	1,6	1	100	84
Exemplo 34	1,6	1	100	78
Exemplo 36	1,6	1	100	90
Exemplo 39	1,6	1	100	86

Tabela 3

Composto	Dose (mg/kg, i.d.)	Número de animais	Efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico (%)	Persistência do efeito inibidor contra secreção de ácido gástrico (%)
Exemplo 40	1,6	1	100	92
Exemplo 40	0,8	1	99	66
Exemplo 41	1,6	1	100	85
Exemplo 42	0,8	1	60	72
Exemplo 46	0,8	1	100	95
Exemplo 47	1,6	1	100	87
Exemplo 50	0,8	1	79	80
Exemplo 51	1,6	1	100	83
Exemplo 52	1,6	1	100	87
Exemplo 53	0,8	1	99	87
Exemplo 55	0,8	1	83	75
Exemplo 56	0,8	1	84	74
Exemplo 57	0,8	2	98	83
Exemplo 58	0,8	2	95	77
Exemplo 59	0,8	1	89	77
Exemplo 60	0,8	1	89	74
Exemplo 61	1,6	2	100	90
Exemplo 64	0,8	2	100	78
Exemplo 65	1,6	1	100	91
Exemplo 66	1,6	1	100	79
Exemplo 67	1,6	1	100	83
Exemplo 69	1,6	1	100	78
Exemplo 70	1,6	1	100	77
Exemplo 70	1,6	1	100	64
Exemplo 73	0,8	1	100	94
Exemplo 75	0,8	1	85	75
Exemplo 81	0,8	1	96	70
Exemplo 83	0,8	1	71	94
Exemplo 85	0,8	1	100	86
Exemplo 86	0,8	1	100	75
Exemplo 87	0,8	1	100	92

Exemplo de Preparação 1 - Cápsula

30,0 g de sal de sódio de 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (referido a seguir como "Composto A"), 8,1 g de etilcelulose (nome comercial: Etcel, 5 fabricada pela Dow Chemical Co.) e 16,2 g de hidroxipropilcelulose (nome comercial: HPC-L, fabricada pela Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.) foram dissolvidos em 489 g de etanol desidratado. Esta solução foi aplicada a 500,1 g de uma substância de núcleo, Nonpareil 108 (nome comercial, fabricada pela Freund Corporation) por meio do uso de uma máquina de revestimento 10 de grânulos de leite fluidizado de tipo Wurster (nome comercial: Multiplex, Pawlek) e secada para se obter grânulos.

Em seguida, 48,6 g de etilcelulose (nome comercial: Etcel, Dow Chemical Co.) e 291,9 g de hidroxipropilcelulose (nome comercial: HPC-L, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.) foram dissolvidos em etanol desidratado (6860 g). Mais 15 136,8 g de estearato de magnésio (fabricado pela Marin Klot) foi dispersado nesta solução para preparar uma solução de revestimento. Os grânulos (554,4 g) preparados acima foram revestidos com a solução de revestimento e secados para preparar grânulos de camada intermediária.

Adicionalmente, 460,2 g de ftalato de hidroxipropilmetil 20 celulose (nome comercial: HP-55S, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.) e 45,3 g de monoglicerídeo diacetilado (nome comercial: Mybassett, fabricado pela Quest International) foram dissolvidos em uma solução aquosa de etanol a 80 % (11045 g). Adicionalmente, 42,3 g de talco (nome comercial: Talc, fabricado pela Matsumura Industry) e 24,3 g de titânio óxido (nome comercial: Óxido 25 de Titânio(IV), fabricado pela Merck) foram dispersados na solução de etanol obtida acima. Os grânulos revestidos de camada intermediária (1031,7 g) foram revestidos com a solução de dispersão e secados para se obter grânulos revestidos entericamente.

Aos grânulos revestidos entericamente (1603,8 g), adicionou-se

15,0 g de ácido silícico anidro leve (nome comercial: AEROSIL-200 (Japanese Pharmacopoeia), fabricado pela Nippon Aerosil), e 15,0 g de talco (nome comercial, Hi-filler#17, fabricado pela Matsumura Industry) e eles foram misturados por meio do uso de um misturador de tipo vaso (nome comercial: 2/5 l vessel-type mixer, fabricado pela Toyo Packing) para se obter Composto A, que foi carregado em cápsulas numa quantidade de 1 mg/cápsula.

Exemplo de Preparação 2 - Cápsula

Grânulos foram preparados de acordo com a receita a seguir, da mesma maneira que no Exemplo de Preparação 1. Composto A foi carregado em cápsulas numa quantidade de 10 mg/cápsula.

Tabela 4

Componente	
Nonpareil 108	465,0
camada de ingrediente principal	
Composto A	500,0
Etilcelulose	135,0
HPC-L	270,0
camada intermediária	
Etilcelulose	40,0
HPC-L	240,0
estearato de Mg	112,5
camada externa	
HP-55S	380,0
Mybassett	37,5
Talco	35,0
Óxido de titânio	20,0
AEROSIL-200	30,0
Talco	30,0

Unidade: gramas

Nonpareil 103 (Nome comercial, Freund Corporation)

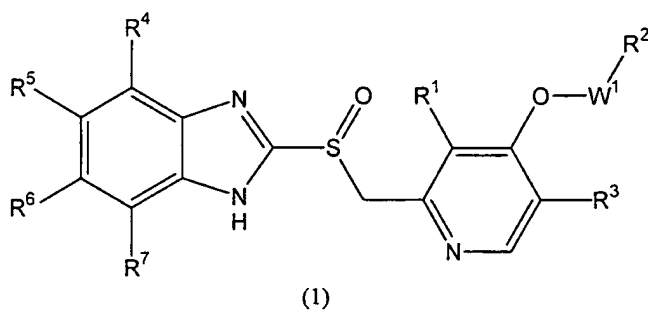
Aplicabilidade industrial

Os compostos da presente invenção inibem intensamente a secreção de ácido gástrico, inibem persistentemente a secreção de ácido gástrico, são mais seguros, são apropriadamente estáveis do ponto de vista físico-químico, e, assim, podem ser empregados de maneira útil como um medicamento, particularmente medicamento terapêutico ou medicamento profilático para sintomas ou doenças relacionadas com ácido.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos, caracterizado pelo fato de que é representado pela

Fórmula 1



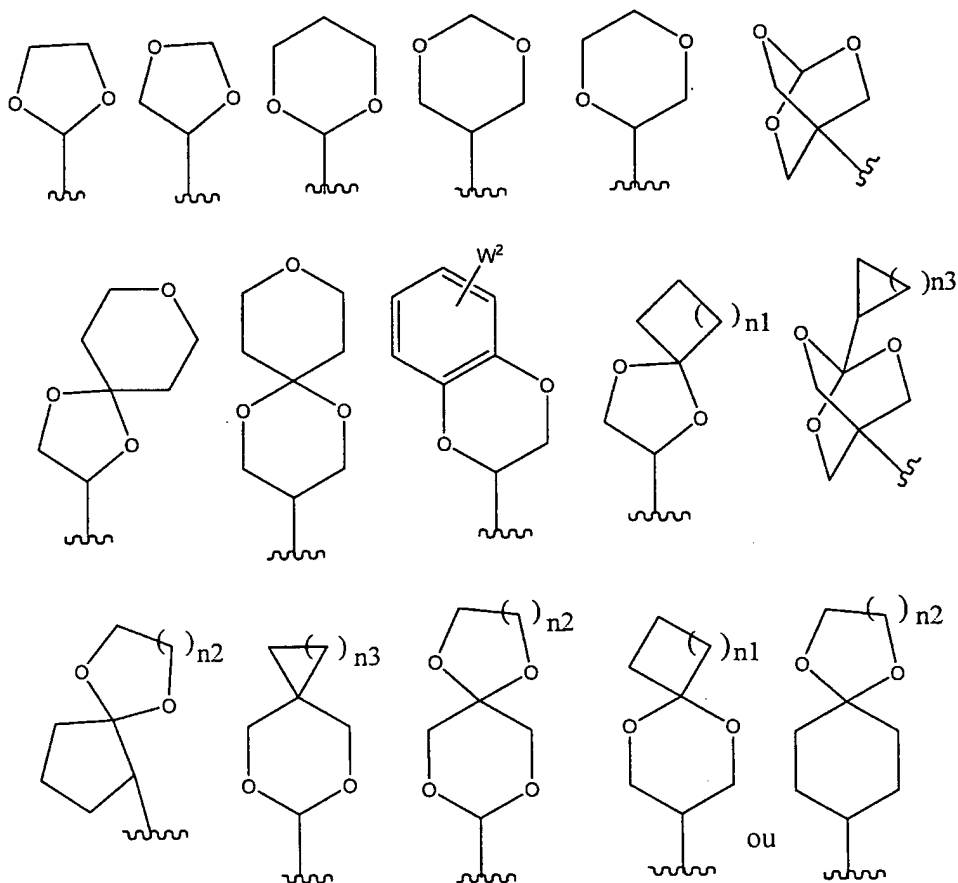
5

em que

R^1 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-C6 alquila;

R^2 é um grupo representado pela

Fórmula 2



sendo que W^2 representa um átomo de hidrogênio, grupo C1-C6 alquila ou átomo de halogênio (com a condição de que, ocorrência de W^2 em um anel de benzeno pode ser de 1 a 3, e pode ser igual ou diferente); $n1$ representa de 1 a 5; $n2$ representa de 1 a 4; e $n3$ representa de 1 a 6,

5 referido grupo apresentando opcionalmente de 1 a 4 grupos selecionados do grupo A1 consistindo de um átomo de halogênio, grupo C1-C6 alquila, grupo C1-C6 alcóxi, grupo C1-C6 haloalquila, grupo C1-C6 alcóxi C1-C6 alquila e grupo hidroxila;

10 R^4 , R^5 , R^6 e R^7 podem ser iguais ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, átomo de halogênio, grupo C1-C6 alquila, grupo C1-C6 haloalquila, grupo C1-C6 alcóxi ou grupo C1-C6 haloalcóxi, ou uma combinação de R^5 e R^6 representa um grupo metilenodióxi ou um grupo etilenodióxi; e

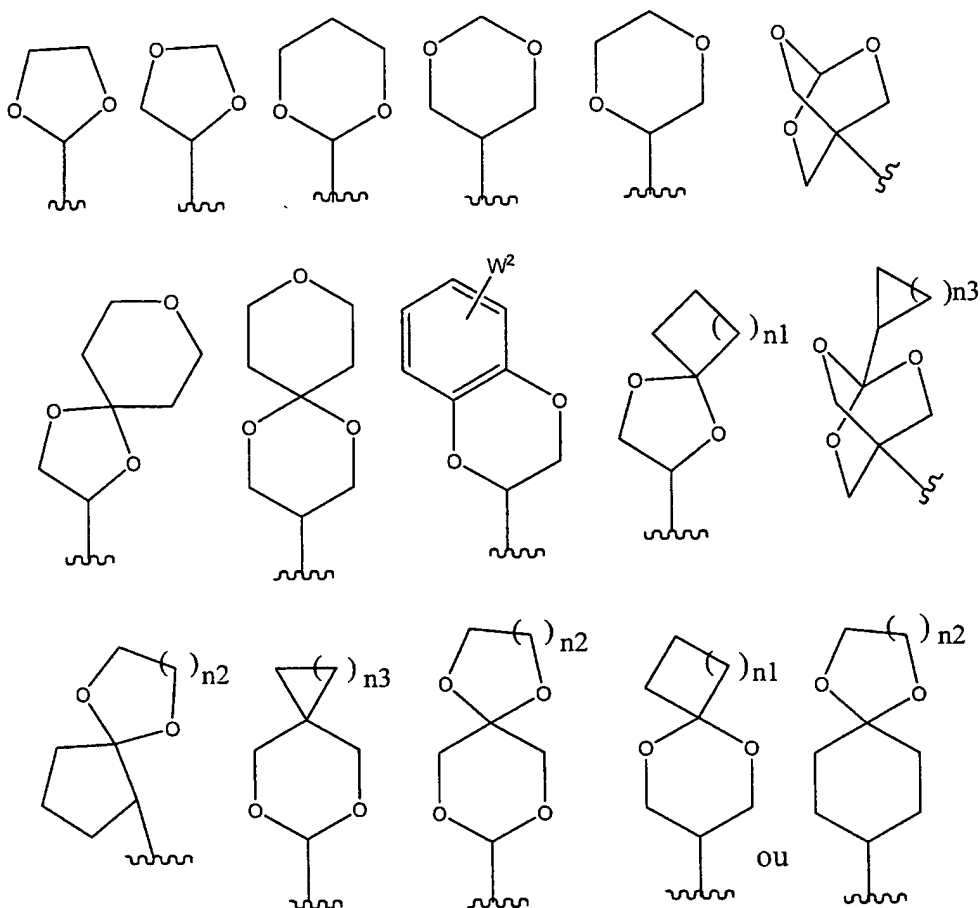
15 W^1 representa uma ligação simples, ou grupo alquilenos de cadeia reta ou ramificada apresentando de 1 a 8 átomos de carbono.

2. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila.

20 3. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é um grupo metila.

4. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo representado por

25 Fórmula 3

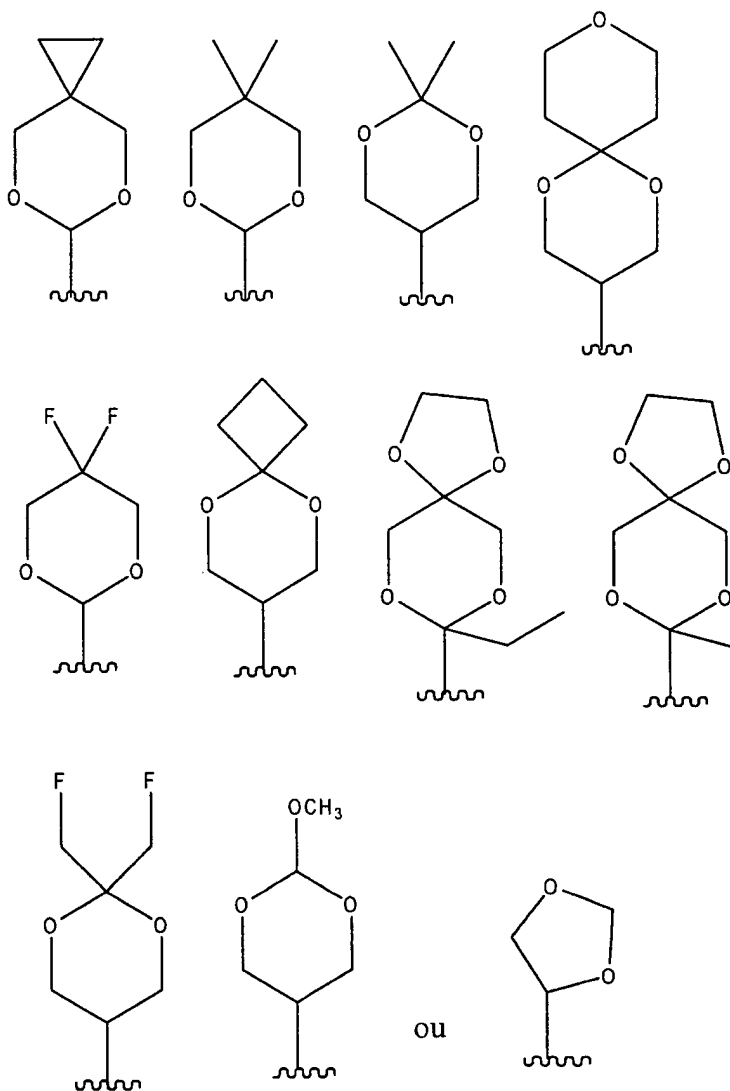


sendo que W^2 representa um átomo de hidrogênio, grupo C1-C6 alquila ou átomo de halogênio (com a condição de que, ocorrência de W^2 em um anel de benzeno pode ser de 1 a 3, e pode ser igual ou diferente); $n1$ representa de 1 a 5; $n2$ representa de 1 a 4; e $n3$ representa de 1 a 6

5 sendo que referido grupo apresenta opcionalmente 1 ou 2 grupos selecionados do grupo A2 consistindo de um átomo de fluoreto, um grupo metila, grupo etila, grupo propila, grupo metóxi e grupo monofluorometila.

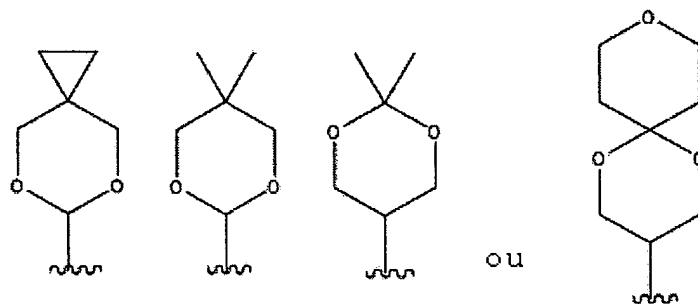
10 5. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo representado pela fórmula (4):

Fórmula 4



6. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R₂ é um grupo representado por

Fórmula 5



5

7. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R³ é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila.

8. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^3 é um grupo metila.

5 9. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^4 é um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo metila, grupo etila, grupo metóxi, grupo etóxi ou átomo de flúor.

10 10. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^4 é um átomo de hidrogênio, grupo metila ou átomo de flúor.

11. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^4 é um átomo de hidrogênio.

15 12. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R^5 é um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo metila, grupo etila, grupo metóxi, grupo etóxi ou átomo de flúor.

20 13. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R^5 é um átomo de hidrogênio, grupo metila ou átomo de flúor.

25 14. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R^5 é um átomo de hidrogênio.

15. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^6 é um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo metila, grupo etila, grupo metóxi, grupo etóxi ou átomo de flúor.

16. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^6 é um átomo de hidrogênio, grupo metila ou átomo de flúor.

5 17. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^6 é um átomo de hidrogênio.

10 18. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de que R^7 é um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo metila, grupo etila, grupo metóxi, grupo etóxi ou átomo de flúor.

15 19. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de que R^7 é um átomo de hidrogênio, grupo metila ou átomo de flúor.

20. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de que R^7 é um átomo de hidrogênio.

20 21. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado pelo fato de que W^1 é uma ligação simples, grupo metileno, ou grupo etileno.

25 22. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado pelo fato de que W^1 é um grupo metileno.

23. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que todas ocorrências de W^2 são átomos de hidrogênio.

24. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que n1 é de 1 a 3.

5 25. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que n1 é 1 ou 2.

26. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que n2 é 1 ou 2.

10 27. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que n3 é de 1 a 4.

28. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que n3 é 1 ou 2.

29. Composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é um selecionado do grupo a seguir consistindo de

20 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

25 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

2-(((3-metil-4-(2-(8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)piridin-2-

il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

2-(((4-(2-(8-etil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)etóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

5 il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

2-(((4-((2,2-bis(fluorometil)-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

10 2-(((4-((2-metóxi-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

2-(((3-metil-4-((8-metil-1,4,7,9-tetraoxaspiro[4,5]dec-8-il)metóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol,

15 2-(((4-(5,9-dioxaspiro[3,5]non-7-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol, e

2-(((4-((5,5-difluoro-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol.

20 30. Composto, caracterizado pelo fato de ser 2-(((4-((5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol, ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos.

31. Composto, caracterizado pelo fato de ser 2-(((4-(5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi)-3-metilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos.

25 32. Composto, caracterizado pelo fato de ser 2-(((3-metil-4-(1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi)piridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos.

33. Composto, caracterizado pelo fato de ser 2-(((4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi)-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos.

34. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende o composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 33.

5 35. Inibidor de secreção de ácido gástrico, caracterizado pelo fato de que compreende o composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 33.

10 36. Agente terapêutico ou agente profilático para sintomas ou doenças relacionadas com ácido, caracterizado pelo fato de que compreende o composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 33.

15 37. Agente terapêutico ou agente profilático de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que os sintomas ou doenças relacionadas com ácido são úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de Zollinger-Ellison, doença sintomática de refluxo gastroesofágico, doença de refluxo gastroesofágico endoscopicamente negativa, doença de refluxo gastroesofágico não erosiva, regurgitação gastroesofágica, dispepsia não-ulcerativa NUD (*non-ulcer dyspepsia*), sensação anormal na garganta, esôfago de Barrett, úlcera induzida com NSAIDS, gastrite, sangramento gástrico, gastrite hemorrágica, 20 sangramento gastrointestinal, úlcera péptica, úlcera com sangramento, úlcera por estresse, hiperacidez gástrica, dispepsia, gastroparese, úlcera da pessoa idosa, úlcera intratável, lesão aguda da mucosa gástrica, azia, pirose da síndrome da apnéia do sono, bruxismo, gastralgia, sensação de estômago pesado, engasgamento, náusea, artrose da junta temporomandibular, ou 25 gastrite erosiva.

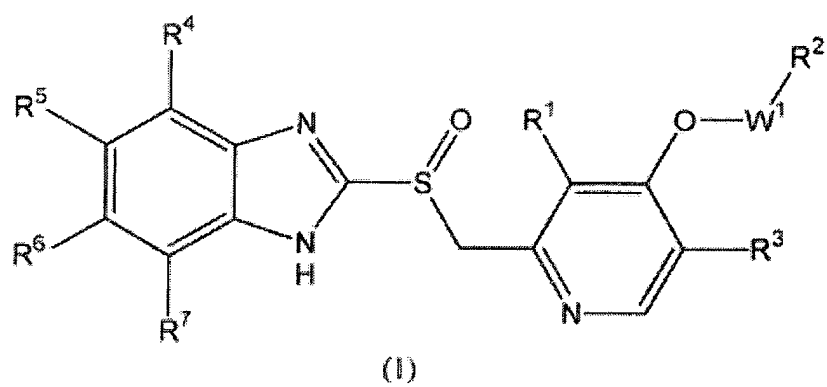
38. Agente terapêutico ou agente profilático de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o sintoma ou doença relacionada com ácido é úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de Zollinger-Ellison, doença

sintomática de refluxo gastroesofagal, doença de refluxo gastroesofagal endoscopicamente negativa, doença de refluxo gastroesofagal não erosiva, ou lesão aguda da mucosa gástrica.

5 39. Agente terapêutico ou agente profilático de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que os sintomas ou doenças relacionadas com ácido são doença de refluxo gastroesofagal ou doença sintomática de refluxo gastroesofagal.

10 40. Agente terapêutico ou agente profilático de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que as doenças relacionadas com ácido são úlcera gástrica ou úlcera duodenal.

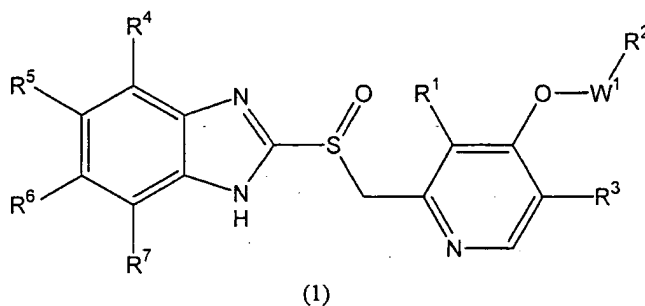
41. Agente bactericida ou um agente bactericida auxiliar contra *Helicobacter pylori* no estômago, caracterizado pelo fato de que compreende o composto ou um sal do mesmo, ou um solvato dos mesmos como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 33.



RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO, OU UM SOLVATO DOS MESMOS, MEDICAMENTO, INIBIDOR DE SECREÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO, AGENTE TERAPÊUTICO OU AGENTE PROFILÁTICO PARA SINTOMAS OU DOENÇAS RELACIONADAS COM ÁCIDO, E, AGENTE BACTERICIDA OU UM AGENTE BACTERICIDA AUXILIAR CONTRA *HELICOBACTER PYLORI* NO ESTÔMAGO”

Um composto inédito químico útil como um agente terapêutico ou preventivo para doenças atribuíveis a ácido clorídrico gástrico. Ele apresenta excelente atividade inibidora de secreção de ácido clorídrico gástrico e é mais rico na retenção de atividade inibidora de secreção de ácido clorídrico gástrico. Ele pode manter o pH gástrico durante período prolongado. Ele é mais seguro e apresenta estabilidade físico-química moderada. Ele é um composto representado pela fórmula geral (1)



(em que R^1 e R^3 são iguais ou diferentes e cada um representa hidrogênio ou C1-6 alquila; R^2 representa (5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)metóxi, 5,7-dioxaspiro[2,5]oct-6-ilmetóxi, 1,5,9-trioxaspiro[5,5]undec-3-ilmetóxi, ou (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metóxi, etc; R^4 , R^5 , R^6 e R^7 representam, cada um, hidrogênio, halogênio, C1-C6 alquila, C1-C6 haloalquila, C1-C6 alcóxi ou C1-C6 haloalcóxi, etc; e W^1 representa uma ligação simples, metileno ou etileno), um sal do mesmo ou um solvato dos mesmos.