



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

(21) **PI 0714199-8 A2**

(22) Data de Depósito: 02/07/2007
(43) Data da Publicação: 26/12/2012
(RPI 2190)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4184
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 405/14
C07D 409/14
C07D 413/14
A61P 9/00

(54) **Título:** AGONISTAS DE CANABINÓIDE DE BENZIMIDAZOL QUE TRANSPORTAM UM GRUPO HETEROCÍCLICO SUBSTITUÍDO

(30) **Prioridade Unionista:** 04/07/2006 EP 06 116564.3

(73) **Titular(es):** Janssen Pharmaceutica N.V.

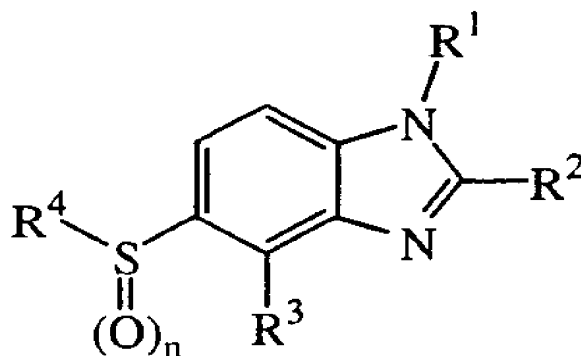
(72) **Inventor(es):** Bie Maria Pieter Verbist, Henricus Jacobus Maria Gijssen, Michel Surkyn, Michel, Anna Jozef de Cleyne

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007056619 de 02/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/003665de 10/01/2008

(57) **Resumo:** AGONISTAS DE CANABINÓIDE DE BENZIMIDAZOL QUE TRANSPORTAM UM GRUPO HETEROCÍCLICO SUBSTITUÍDO. A presente invenção refere-se a novos compostos de benzimidazol de fórmula (I) tendo propriedades agonísticas de receptor de canabinóide, composições farmacêuticas que compreendem estes compostos, processos químicos para preparar estes compostos e seu uso no tratamento de doenças ligadas à mediação dos receptores de canabinóide em animais, em particular humanos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**AGONISTAS DE CANABINÓIDE DE BENZIMIDAZOL QUE TRANSPORTAM UM GRUPO HETEROCÍCLICO SUBSTITUÍDO**".

5 A presente invenção está relacionada a novos compostos de benzimidazol de fórmula (I) tendo propriedades agonísticas de receptor de canabinóide seletivo 2, composições farmacêuticas que compreendem estes compostos, processos químicos para preparar estes compostos e seu uso no tratamento de doenças ligadas à mediação dos receptores de canabinóide em animais, em particular os humanos.

10 Canabinóides clássicos tais como, o canabinóide, Δ^9 -tetraidro-canabinol derivado de maconha, (Δ^9 -THC) produz seus efeitos farmacológicos por meio da interação com receptores de canabinóide específicos no corpo. Até agora, dois receptores de canabinóide foram caracterizados: CB1, um receptor encontrado no cérebro de mamífero e tecidos periféricos e
15 CB2, um receptor encontrado predominantemente nos tecidos periféricos. Os compostos que são agonistas ou antagonistas para um ou ambos destes receptores mostraram fornecer uma variedade de efeitos farmacológicos. Há interesse considerável no desenvolvimento de análogos de canabinóide tendo atividade agonística de CB2 seletiva visto que acredita-se que a alta
20 seletividade para receptor de CB2 pode oferecer possibilidades para utilizar o efeito benéfico de agonistas de receptor de CB ao mesmo tempo que evitando os eventos adversos centrais vistos com estruturas de canabinóide (veja por exemplo, Expert Opinion on Investigational Drugs (2005), 14(6), 695-703).

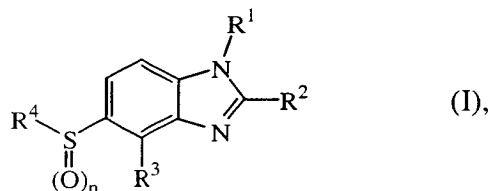
25 WO-2006/048754 descreve derivados de sulfonil benzimidazol tendo atividade agonística de CB2.

Os compostos da presente invenção diferem-se estruturalmente dos compostos conhecidos na técnica citada pela presença de uma porção heterocíclica no grupo sulfonila que é sempre é substituída.

30 Foi constatado que os compostos da presente invenção inesperadamente têm uma relação mais alta do agonismo de CB2 sobre o agonismo de CB1 do que os compostos conhecidos na técnica citada. Conseqüen-

temente, os compostos da presente invenção são agonistas de CB2 mais seletivos do que os compostos conhecidos na técnica de WO-2006/048754.

A presente invenção se refere a novos compostos de fórmula (I)



os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que

n é um número inteiro de 1 ou 2;

R¹ é C₂₋₆ alquila;

C₁₋₆ alquila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual independentemente selecionado de halo, hidróxi, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi, ciano, nitro, amino, e mono- ou di(C₁₋₄alquil)amino;

C₁₋₆ alquila substituída com um grupo cíclico selecionado de C₃₋₈ cicloalquila, oxoC₃₋₈cicloalquila, C₅₋₈ cicloalquenila, biciclo[2,2,1]hept-2-enila, biciclo[2.2.2]octanila e biciclo[3.1.1]heptanila, em que o referido grupo cíclico é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes cada qual independentemente selecionado de halo, hidróxi, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi, ciano, nitro, NR⁵R⁶ ou CONR⁵R⁶ em que R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados de hidrogênio ou C₁₋₄ alquila; ou

C₁₋₆ alquila substituída com um heterociclo selecionado de pirrolidinila, piperidinila, homopiperidinila, piperazinila, morfolinila, tetraidrofurânila, tetraidropiranila, 1,1-dioxo-tetraidrotiopiranila, [1,3]dioxolanila, [1,4]dioxolanila, [1,3]dioxanila, 5-oxo-pirrolidin-2-ila, ou 2-oxo-oxepanila; em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes cada qual independentemente selecionado de C₁₋₄ alquila, polialoC₁₋₄ alquila, halo, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi, ciano, trifluorometila, COR⁵, COOR⁵, CONR⁵R⁶, SO₂R⁵ em que R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados de hidrogênio ou C₁₋₄ alquila ou polialoC₁₋₄ alquila;

R² é C₂₋₆ alquila;

C₁₋₆ alquila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual

independentemente selecionado de halo, hidróxi, C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, C₁₋₄ alquilóxi, polialoC₁₋₄ alquilóxi, trifluorometila, ciano, nitro, NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, ou NHCOR⁷ em que R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados de hidrogênio, C₁₋₄ alquila ou polialoC₁₋₄ alquila;

- 5 C₃₋₆ alquenila;
C₃₋₆ alquinila;
C₃₋₆ cicloalquila; ou

- grupo cíclico selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropirana, [1,3]dioxolanila, [1,3]dioxanila, [1,4] dioxanila, 5-oxo-pirrolidin-2-ila, biciclo[2,2,1]hept-2-enila, e biciclo[3.1.1] heptanila; em que o referido grupo cíclico é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes cada qual independentemente selecionado de C₁₋₄ alquila, halo, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi, ou trifluorometila;

- 15 R³ é hidrogênio, halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi, trifluorometila ou ciano;

R⁴ é heteroarila;

heteroarila é selecionada de *N*-óxi-piridinila, *N*-óxi-piridazinila, *N*-óxi-pirimidinila ou *N*-óxi-pirazinila; ou

- selecionado de furanila, tiofenila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 20 isoxazolila, tiazolila, triazolila, tetrazolila, isotiazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, *N*-óxi-piridinila, *N*-óxi-piridazinila, *N*-óxi-pirimidinila, *N*-óxi-pirazinila ou 2-oxo-1,2-diidro-piridinila, cada qual substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual selecionado independentemente de halo; hidróxi; C₁₋₄ alquila; C₃₋₆ cicloalquila; C₂₋₆ alqueni-
25 la; C₂₋₆ alquenila substituída com 1 ou 2 substituintes selecionados de halo; C₂₋₆ alquinila; C₂₋₆ alquinila substituída com C₁₋₄ alquilóxi; C₁₋₄ alquilóxi; C₁₋₄ alquilóxiC₁₋₄ alquila; polialoC₁₋₄ alquila; polialoC₁₋₄ alquilóxi; ciano; nitro; NR⁹R¹⁰; R¹¹-carbonila; R¹¹-SO₂-; C₁₋₄ alquila substituída com hidróxi, NR⁹R¹⁰, R¹¹-carbonila ou R¹¹-SO₂-; oxadiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₄
30 alquila, polialoC₁₋₄ alquila ou C₃₋₆ cicloalquila; dioxolanila opcionalmente substituída com 1 ou 2 C₁₋₄ alquila; C₁₋₄ alquilóxi substituído com hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi, C₁₋₄ alquilcarbonilamino, C₁₋₄ alquilóxiCarbonilamino, amino, di(C₁₋₄

alquil)amino ou morfolinila; C₁₋₄alquilcarbonilaminoC₁₋₄alquilamino; C₁₋₄ alquilóxiC₁₋₄ alquilamino;

em que R⁹ e R¹⁰ são independentemente um do outro selecionados dentre hidrogênio, C₁₋₄ alquila, polialoC₁₋₄ alquila, aminossulfonila, ou
5 C₁₋₈ alquilssulfonila; ou R¹¹-carbonila;

em que são levados R⁹ e R¹⁰ junto com o átomo de nitrogênio que agüenta R⁹ e R¹⁰ pode formar um anel de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila; e

em que R¹¹ é C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi, hidróxi, amino, mono-
10 ou di-(C₁₋₄alquil)amino, (hidróxiC₁₋₄alquil)amino, (C₁₋₄alquilóxiC₁₋₄alquil)amino, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, N-metil-piperazinila, ou C₁₋₄ alquila substituída com hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi, trifluorometila, C₁₋₄alquilóxiC₁₋₄ alquila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, N-metil-piperazinila, ou 2-oxo-imidazolidin-1-ila.

15 Quando utilizado nas definições anteriores:

halo é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo;

C₁₋₄ alquila define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear e ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, propila, butila, 1-metil-etila, 2-metilpropila e similares;

20 C₁₋₆ alquila é pretendido incluir C₁₋₄ alquila e os homólogos superiores deste tendo 5 ou 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, 2-metilbutila, pentila, hexila e similares;

C₂₋₆ alquila define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear e ramificada tendo de 2 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, etila, propila, butila, 1-metil-etila, 2 metilpropila 2-metilbutila, pentila, hexila e similares;

C₁₋₈ alquila é pretendido incluir C₁₋₆ alquila e os homólogos superiores deste tendo 7 a 8 átomos de carbono, tais como, por exemplo, heptila, etilexila, octila, e similares;

30 polialoC₁₋₄ alquila é definido como C₁₋₄ alquila polialossustituída, em particular C₁₋₄ alquila (como aqui anteriormente definido) substituída com 2 a 6 átomos de halogênio tais como, difluorometila, trifluorometila, tri-

fluoroetila, e similares;

C₂₋₆ alquenila define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada contendo uma ligação dupla e tendo de 2 a 6 átomos de carbono tal como, por exemplo, etenila, 2 propenila, 3 butenila, 2-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 3-metil-2-butenila, 3-hexenila, 2-hexenila e similares;

C₃₋₆ alquenila define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada contendo uma ligação dupla e tendo de 3 a 6 átomos de carbono tal como, por exemplo, 2 propenila, 3 butenila, 2-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 3-metil-2-butenila, 3-hexenila, 2-hexenila e similares;

C₂₋₆ alquinila define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada contendo uma ligação tripla e tendo de 2 a 6 átomos de carbono tal como, por exemplo, etinila, 2-propinila, 3-butenila, 2-butenila, 2-pentinila, 3-pentinila, 3-metil-2-butenila, 3-hexinila, 2-hexinila e similares;

C₃₋₆ alquinila define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada contendo uma ligação tripla e tendo de 3 a 6 átomos de carbono tal como, por exemplo, 2-propinila, 3-butenila, 2-butenila, 2-pentinila, 3-pentinila, 3-metil-2-butenila, 3-hexinila, 2-hexinila e similares;

C₃₋₆ cicloalquila é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, e cicloexila;

C₃₋₈cicloalquila é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, cicloexila, cicloeptila e ciclooctila;

C₆₋₈cicloalquila é genérico para cicloexila, cicloeptila e ciclooctila;

C₅₋₈ cicloalquenila é genérico para ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila e ciclooctenila.

Sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis como mencionados aqui anteriormente são pretendidos compreender as formas de sal de adição de ácido não tóxicos terapeuticamente ativas que os compostos de fórmula (I) podem formar. Estes sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis podem ser obtidos convenientemente tratando-se a forma de base com tal ácido apropriado. Por exemplo, ácidos apropriados compreendem ácidos inorgânicos tais como, ácidos hidroálicos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e ácidos simila-

res; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, acético, propanóico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (isto é, etanodióico), malônico, succínico (isto é, ácido butanodióico), maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, ciclâmico, salicílico, p-aminossalicílico, pamóico e ácidos similares.

Reciprocamente as referidas formas de sal podem ser convertidas por tratamento com uma base apropriada na forma de base livre.

Os compostos de fórmula (I) podem existir em formas não solvatadas e solvatadas. O termo 'solvato' é utilizado aqui para descrever um complexo molecular que compreende um composto da invenção e uma ou mais moléculas solventes farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é utilizado quando o referido solvente é água.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" quando aqui anteriormente utilizado define todas as possíveis formas isoméricas que os compostos de fórmula (I) podem possuir. A menos que de outra maneira mencionado ou indicado, a designação química de compostos denota a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, as referidas misturas contendo todos os diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica. Mais em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais saturados cíclicos (parcialmente) bivalentes podem ter a configuração cis ou trans. Compostos que abrangem ligações duplas podem ter uma estereoquímica E ou Z na referida ligação dupla. Formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (I) são obviamente pretendidas ser abrangidas dentro do escopo desta invenção.

A configuração estereoquímica absoluta dos compostos de fórmula (I) e dos intermediários utilizados em sua preparação pode ser determinada facilmente por aqueles versados na técnica enquanto utilizando métodos bem conhecidos tal como, por exemplo, difração de raios X.

Alguns dos compostos de fórmula (I) podem da mesma forma existir em sua forma tautomérica. Tais formas embora não explicitamente indicadas na fórmula anterior são pretendidas ser incluídas dentro do escopo

da presente invenção. Por exemplo, quando um anel heterocíclico aromático é substituído com hidróxi, a forma ceto pode ser o tautômero principalmente povoado.

Na estrutura deste pedido, com a expressão "um composto de acordo com a invenção" é da mesma forma pretendido incluir um composto de acordo com a fórmula geral (I) e um pró-fármaco deste, ou um composto isotopicamente rotulado deste.

Da mesma forma dentro do escopo da invenção são denominados "pró-fármacos" dos compostos de fórmula (I). O pró-fármaco são certos derivados de compostos farmacologicamente ativos que podem ter pouco ou nenhuma atividade farmacológica por si próprias, quando administrados dentro ou sobre o corpo, ser convertidos em compostos de fórmula (I) tendo a atividade farmacêutica desejada, por exemplo, por clivagem hidrolítica. Tais derivados são referidos como "pró-fármaco".

Em uma modalidade, a presente invenção se refere a compostos de fórmula (I) em que

n é um número inteiro de 1 ou 2;

R^1 é C_{2-6} alquila;

C_{1-6} alquila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual independentemente selecionado de halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alquilóxi, ciano, nitro, amino, e mono- ou di(C_{1-4} alquil)amino;

C_{1-6} alquila substituída com um grupo cíclico selecionado de C_{3-8} cicloalquila, C_{5-8} cicloalquenila, biciclo[2,2,1]hept-2-enila, biciclo[2.2.2]octanila e biciclo[3.1.1]heptanila, em que o referido grupo cíclico é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes cada qual independentemente selecionado de halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alquilóxi, ciano, nitro, NR^5R^6 ou $CONR^5R^6$ em que R^5 e R^6 são independentemente selecionados de hidrogênio ou C_{1-4} alquila; ou

C_{1-6} alquila substituída com um heterociclo selecionado de pirrolidinila, piperidinila, homopiperidinila, piperazinila, morfolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila, 1,1-dioxo-tetraidrotiopiranila, [1,3]dioxolanila, [1,4]dioxolanila, [1,3]dioxanila, 5-oxo-pirrolidin-2-ila; em que o referido heterociclo é

opcionalmente substituído com um ou dois substituintes cada qual independentemente selecionado de C₁₋₄ alquila, polialoC₁₋₄alquila, halo, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi, ciano, trifluorometila, COR⁵, COOR⁵, CONR⁵R⁶, SO₂R⁵ em que R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados de hidrogênio ou C₁₋₄ alquila ou polialoC₁₋₄ alquila;

R² é C₂₋₆ alquila;

C₁₋₆ alquila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual independentemente selecionado de halo, hidróxi, C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, C₁₋₄ alquilóxi, polialoC₁₋₄alquilóxi, trifluorometila, ciano, nitro, NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, ou NHCOR⁷ em que R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados de hidrogênio, C₁₋₄ alquila ou polialoC₁₋₄ alquila;

C₃₋₆ alquenila;

C₃₋₆ alquinila;

C₃₋₆ cicloalquila; ou

grupo cíclico selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropirana, [1,3]dioxolanila, [1,3]dioxanila, [1,4]dioxanila, 5-oxo-pirrolidin-2-ila, biciclo[2,2,1]hept-2-enila, e biciclo[3.1.1]heptanila; em que o referido grupo cíclico é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes cada qual independentemente selecionado de C₁₋₄ alquila, halo, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi, ou trifluorometila;

R³ é hidrogênio, halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi, trifluorometila ou ciano;

R⁴ é heteroarila;

heteroarila é selecionada de N-óxi-piridinila, N-óxi-piridazinila, N-óxi-pirimidinila ou N-óxi-pirazinila; ou

selecionada de furanila, tiofenila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, tiazolila, triazolila, tetrazolila, isotiazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, N-óxi-piridinila, N-óxi-piridazinila, N-óxi-pirimidinila ou N-óxi-pirazinila, cada qual substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual selecionado independentemente de halo; hidróxi; C₁₋₄ alquila; C₃₋₆ cicloalquila; C₂₋₆ alquenila; C₂₋₆ alquinila; C₁₋₄ alquilóxi; C₁₋₄alquilóxiC₁₋₄alquila; polialoC₁₋₄alquila; polialoC₁₋₄alquilóxi; ciano; nitro;

NR⁹R¹⁰; R¹¹-carbonila; R¹¹-SO₂-; C₁₋₄ alquila substituída com hidróxi, NR⁹R¹⁰, R¹¹-carbonila ou R¹¹-SO₂-; oxadiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₄ alquila, polialoC₁₋₄alquila ou C₃₋₆ cicloalquila; ou dioxolanila opcionalmente substituída com 1 ou 2 C₁₋₄ alquila;

5 em que R⁹ e R¹⁰ são independentemente um do outro selecionados dentre hidrogênio, C₁₋₄ alquila, polialoC₁₋₄alquila, aminossulfonila, ou C₁₋₈ alquilssulfonila; ou R¹¹-carbonila;

em que R⁹ e R¹⁰ são empregados juntos com o átomo de nitrogênio que suporta R⁹ e R¹⁰ pode formar um anel de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila; e

10 em que R¹¹ é C₁₋₄ alquila, hidróxi, amino, mono- ou di-(C₁₋₄ alquil)amino, (hidróxiC₁₋₄alquil)amino, (C₁₋₄alquilóxiC₁₋₄alquil)amino, di(C₁₋₄ alquil)aminoC₁₋₄alquila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, *N*-metil-piperazinila, ou C₁₋₄ alquila substituída com hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi, C₁₋₄ alquilóxiC₁₋₄ alquila, trifluorometila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, *N*-metil-piperazinila, ou 2-oxo-imidazolidin-1-ila.

Compostos interessantes de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I) em que uma ou mais das seguintes restrições aplicam-se:

a) n é um número inteiro de 1, ou n é um número inteiro de 2; ou
20 b) R¹ é C₁₋₆ alquila substituída com um grupo cíclico selecionado de C₃₋₈cicloalquila; ou

c) R¹ é C₁₋₆ alquila substituída com um heterociclo selecionado de tetraidropiranila; ou

d) R² é C₂₋₆ alquila, em particular R² é *terc*-butila ou -CH₂-*terc*-butila; ou

e) R³ é hidrogênio; ou

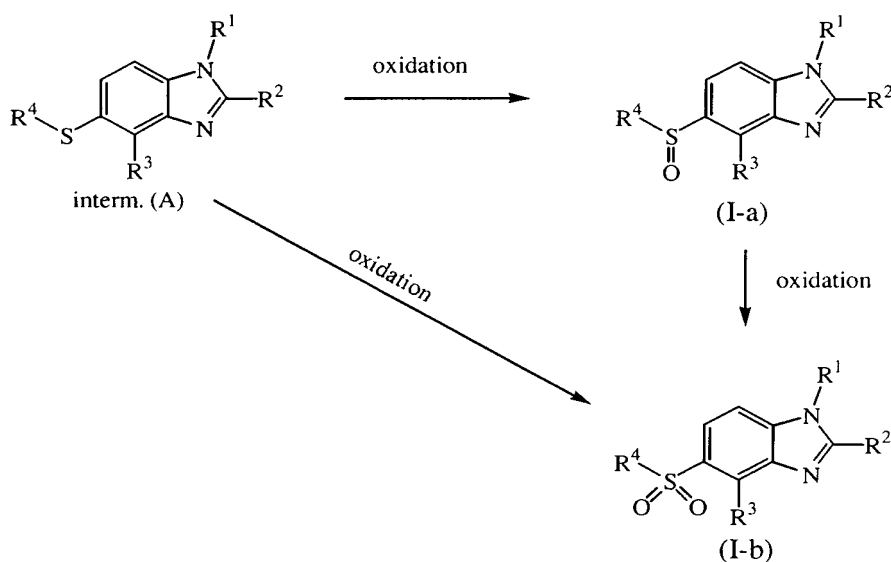
f) R⁴ é *N*-óxi-piridinila; ou

g) R⁴ é furanila, tiofenila, oxadiazolila, piridinila, ou piridazinila; cada qual substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual independentemente selecionado de halo; hidróxi; C₁₋₄ alquila; C₁₋₄ alquilóxi; polialoC₁₋₄alquila; polialoC₁₋₄alquilóxi; ciano; NR⁹R¹⁰; R¹¹-carbonila; R¹¹-SO₂-; ou oxadiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₄ alquila; em que R⁹ e R¹⁰ são

independentemente um do outro selecionados dentre hidrogênio ou R¹¹-carbonila; e em que R¹¹ é C₁₋₄ alquila, amino, ou morfolinila.

Em uma modalidade, a presente invenção se refere àqueles compostos de fórmula (I), os N-óxidos, os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que n é um número inteiro de 1 ou 2; R¹ é C₁₋₆ alquila substituída com C₃₋₈ cicloalquila ou tetraidropiranila; R² é C₁₋₆ alquila; R³ é hidrogênio; R⁴ é N-óxi-piridinila, ou R⁴ é furanila, tiofenila, oxadiazolila, piridinila, ou piridazinila; cada qual substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual selecionado independentemente de halo; hidróxi; C₁₋₄ alquila; C₁₋₄ alquilóxi; polialoC₁₋₄alquila; polialoC₁₋₄alquilóxi; ciano; NR⁹R¹⁰; R¹¹-carbonila; R¹¹-SO₂-; ou oxadiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₄ alquila; em que R⁹ e R¹⁰ são independentemente um do outro selecionados dentre hidrogênio ou R¹¹-carbonila; e em que R¹¹ é C₁₋₄ alquila, amino, ou morfolinila.

Compostos de fórmula (I-a), definidos como compostos de fórmula (I) em que n representa 1, e compostos de fórmula (I-b), definidos como compostos de fórmula (I) em que n representa 2, podem ser preparados por S-oxidação conhecida na técnica de intermediários (A).



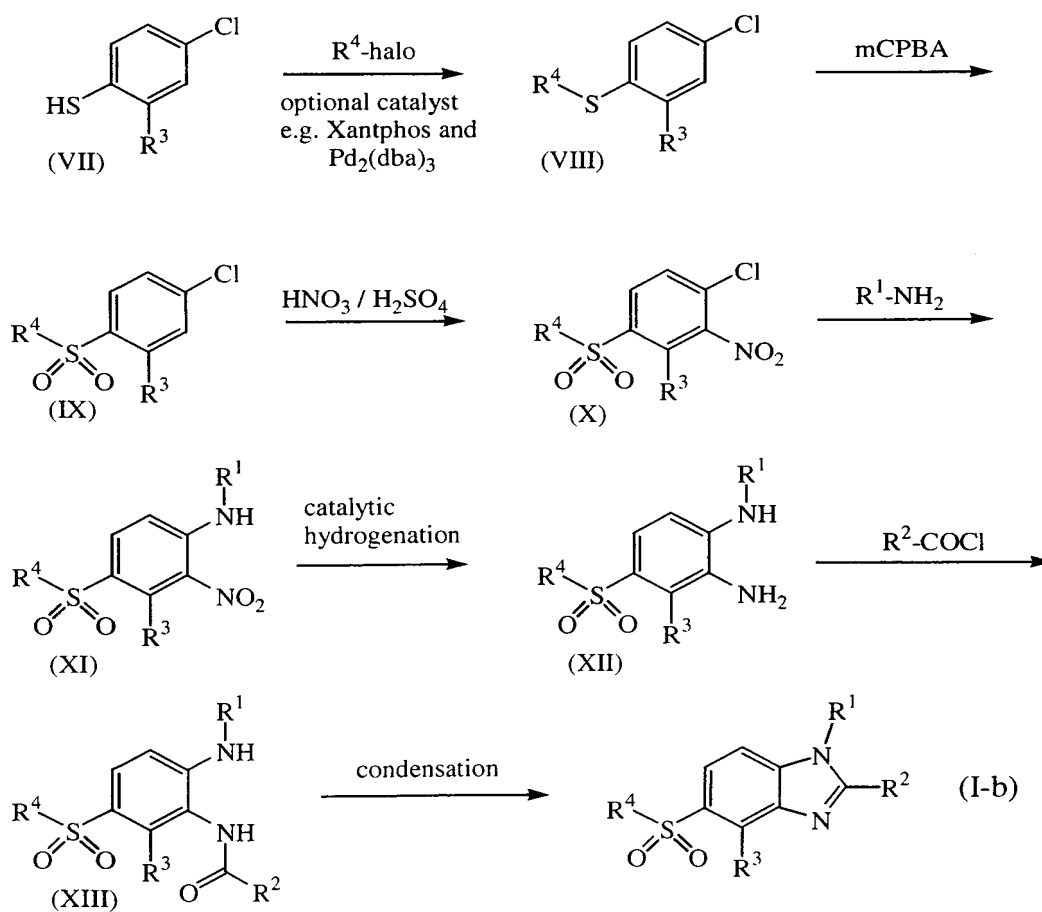
Legenda:

- 20 - oxidação
- interm. = intermediário

Reações de S-oxidação podem ser realizadas utilizando-se uma solução aquosa a 30% de peróxido de hidrogênio, ou por outros agentes de oxidação tal como, NaIO_4 , cloreto de *tert*-butilóxi, nitritos de acila, perborato de sódio e perácidos tais como, mCPBA (ácido meta-cloroperbenzóico). Sulfetos podem ser oxidados em sulfóxidos que pode ser também oxidados em sulfones por adição de outro equivalente de peróxido de hidrogênio, KMnO_4 , perborato de sódio, hidrogenopersulfato de potássio, mCPBA ou reagentes similares. Se agente de oxidação suficiente estiver presente, sulfetos podem ser convertidos diretamente em sulfonas sem isolamento dos sulfóxidos.

Compostos de fórmula (I-b), definidos como compostos de fórmula (I), em que n é 2, podem estar preparados como descrito no Esquema 1.

Scheme 1



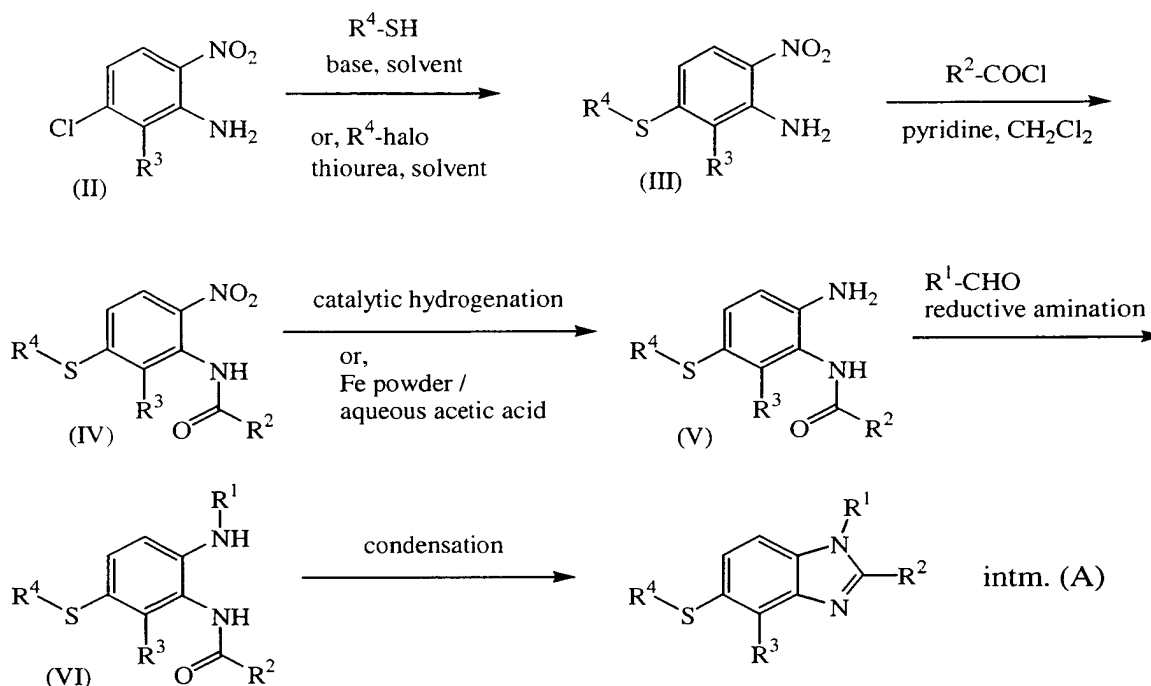
Legenda:

- halo
- catalisador opcional
- por exemplo, Xantfos e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$
- 5 - hidrogenação catalítica
- condensação

A reação de condensação para obter compostos de fórmula (I-b) pode ser realizada sob condições ácidas ou básicas. Sob condições ácidas, a condensação é feita na presença de um ácido orgânico tais como, ácido acético, ou um ácido inorgânico tal como, HCl ou H_2SO_4 , ou uma combinação destes, em um solvente tal como, ácido acético, H_2O , metanol, etanol, dioxano, tolueno, ou dicloroetano. Sob condições básicas, a reação de condensação é realizada na presença de uma base inorgânica tal como, por exemplo, K_2CO_3 em um solvente inerte à reação tal como DMSO, ou em uma solução de NaOH alcoólica. A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura que varia entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura de reação. A taxa de reação e rendimento podem ser realçados por aquecimento assistido por microondas, por exemplo, a 190°C em dicloroetano como solvente, possivelmente eliminando a necessidade de uma base ou ácido adicionalmente adicionado.

Intermediários (A) podem ser preparados como mencionado abaixo no Esquema 2.

Scheme 2



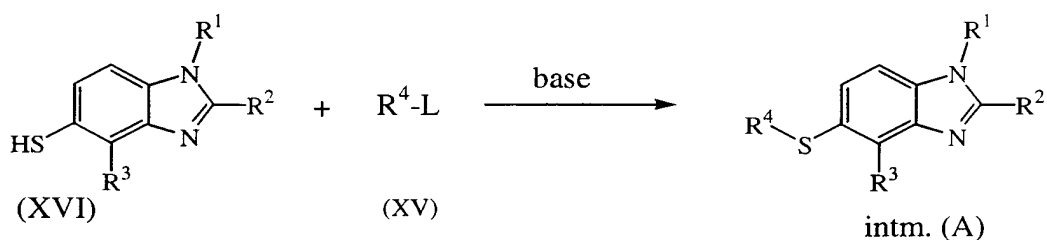
Legenda:

- base, solvente
- 5 - halo
- tiouréia, solvente
- piridina
- hidrogenação catalítica
- aminação redutiva
- 10 - or = ou
- Pó de Fe / ácido acético aquoso
- intm. = intermediário

15 A reação de condensação para obter um intermediário de fórmula (A) pode ser realizada sob condições similares como descrito no Esquema 1 para obter compostos de fórmula (I-b).

Intermediários (A) podem da mesma forma ser preparados reagindo-se o intermediário (XVI) com o intermediário (XV), em que L é um grupo de saída tais como, halo, metanossulfonilóxi, benzenossulfonilóxi, trifluorometanossulfonilóxi e os grupos de saída similares, na presença de uma

base adequada tais como, Cs_2CO_3 em um solvente inerte à reação tais como, por exemplo, 2-propanona ou dioxano. Dependendo do tipo de substituintes presentes no intermediário (XV) pode ser necessário introduzir grupos protetores no intermediário (XV) que pode ser removido depois da reação de acoplamento. A reação pode ser realizada da mesma forma na presença de um catalisador tal como, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e um ligando adequado tal como, Xantfos.



Os compostos de fórmula (I) como preparado nos processos descritos aqui anteriormente podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados um do outro seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Estes compostos de fórmula (I) que são obtidos em forma racêmica podem ser convertidos nas formas de sal diastereomérico correspondentes por reação com um ácido quiral adequado. As referidas formas de sal diastereoméricas são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionária e os enantiômeros são liberados disto por álcali. Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) envolve cromatografia líquida utilizando-se um fase estacionária quiral. As referidas formas isoméricas estereoquimicamente puras podem da mesma forma ser derivadas das formas isoméricas estereoquimicamente puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente se um estereoisômero específico é desejado, o referido composto será sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos empregarão vantajosamente materiais de partida enantiomericamente puros.

Os compostos de fórmula (I), os sais farmaceuticamente aceitáveis e formas estereoisoméricas destes possuem propriedades agonísticas

do receptor de canabinóide seletivo 2 (CB2) como demonstrado nos Exemplos Farmacológicos. Exemplo farmacológico C.1 descreve a metodologia para medir agonismo de CB1 e CB2 e a relação de agonismo de CB2 sobre agonismo de CB1 é listada na Tabela C.1.

5 Portanto, os compostos presentes de fórmula (I) são especialmente úteis como um medicamento no tratamento de uma condição ou doença mediada pelo receptor de canabinóide 2, em particular atividade agonística de CB2. Subseqüentemente, os compostos presentes podem ser utilizados para a fabricação de um medicamento para tratamento de uma
10 condição ou uma doença mediada por atividade de receptor CB2, em particular atividade agonística de CB2.

 Preferivelmente, a presente invenção da mesma forma fornece o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a fabricação de um medicamento para o tratamento de condições
15 ou doenças selecionadas de condições ou doenças de CB2.

 Além disso, a presente invenção fornece um método de tratamento de uma condição mediada por atividade de receptor de CB2, em um indivíduo mamífero que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um
20 composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

 Distúrbios ou condições mediadas por receptor de canabinóide 2 são, por exemplo, doenças cardiovasculares, tais como por exemplo, aterosclerose, hipertensão, isquemia miocárdica; distúrbios de dor crônica, tais como, por exemplo, hiperalgesia, dor neuropática, dor periférica, dor visceral, dor inflamatória, hiperalgesia térmica, dor nociceptiva, fibromialgia, dor
25 do dorso inferior crônica, e dor dentária; inflamação, edema, inflamação na bexiga, doenças neuroinflamatórias, distúrbios do sistema imune, doenças autoimunes, esclerose múltipla, artrite reumatóide, distúrbios gastrointestinais, distúrbios de motilidade intestinal, síndrome de intestino irritável (IBS),
30 doença intestinal inflamatória (IBD), doença de Crohn, lesão do fígado crônica (cirrose), câncer, câncer de próstata, dor de câncer, glioma, alergia, náusea e vômito, asma, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, psoríase,

epilepsia, e distúrbios de perda óssea, tal como por exemplo, osteoporose (em seguida, referido como 'doenças ou distúrbios de CB2').

O termo "tratando" e "tratamento", quando aqui utilizado, refere-se ao tratamento curativo, paliativo e profilático, incluindo reverter, aliviar, 5 inibir o progresso de, ou prevenir a doença, distúrbio ou condição às quais tal termo aplica-se, ou um ou mais sintomas de tal doença, distúrbio ou condição.

Os compostos da presente invenção podem mostrar menos toxicidade, boa absorção, distribuição, boa solubilidade, menos afinidade de 10 ligação de proteína exceto receptor de CB2, e menos interação de fármaco-fármaco por interação reduzida com CYP3A4 em 2D6.

Adicionalmente, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de 15 fórmula (I).

Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, em forma de sal de adição de 20 ácida ou base, como o ingrediente ativo é combinada em mistura íntima com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas que dependem da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejavelmente em forma de dosagem unitária adequado, preferivelmente, para administração oral, administração retal, administração percutânea ou injeção parenteral.

25 Por exemplo, na preparação das composições em forma de dosagem oral, quaisquer dos veículos farmacêuticos líquidos habituais podem ser empregados, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares no caso de preparações líquidas orais tais como, suspensões, xaropes, elixires e soluções; ou veículos farmacêuticos sólidos tais como, amidos, 30 açúcares, caulim, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam a forma

unitária de dosagem oral mais vantajosa caso em que veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições de injeção parenteral, o veículo farmacêutico compreenderá principalmente água estéril, embora outros ingredientes podem ser incluídos para melhorar a solubilidade do ingrediente ativo. Soluções injetáveis podem ser por exemplo, preparadas utilizando-se um veículo farmacêutico que compreende uma solução salina, uma solução de glicose ou uma mistura de ambos. Suspensões injetáveis podem ser preparadas da mesma forma utilizando-se veículos líquidos apropriados, ao mesmo tempo que agentes de suspensão e similares.

Em composições adequadas para administração percutânea, o veículo farmacêutico pode opcionalmente compreender um agente de realce de penetração e/ou um agente de umectação adequado, opcionalmente combinados com proporções menores de aditivos adequados que não causam um efeito danoso significativo à pele. Os referidos aditivos podem ser selecionados para facilitar a administração do ingrediente ativo à pele e/ou ser úteis para preparar as composições desejadas. Estas composições tópicas podem ser administradas de vários modos, por exemplo, como um emplastro transdérmica, um manchamento ou um unguento. Sais de adição dos compostos de fórmula (I), devido a sua solubilidade em água aumentada sobre a forma de base correspondente, são obviamente mais adequados na preparação de composições aquosas.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas da invenção em forma de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. "Forma de unidade de dosagem" quando aqui utilizado refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de unidade de dosagem são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, pastilhas, suspensões ou soluções injetáveis, colheres de chá cheias, colheres de sopa cheias e similares, e múltiplos segregados destes.

Para administração oral, as composições farmacêuticas da presente invenção podem tomar a forma de formas de dose sólidas, por exemplo, comprimidos (formas engolíveis e mastigáveis), cápsulas ou cápsulas de gel, preparados por meios convencionais com excipientes farmacêuticamente aceitáveis e veículos tais como, agentes de ligação (por exemplo, amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose e similares), cargas (por exemplo, lactose, celulose microcristalina, fosfato de cálcio e similares), lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco, sílica e similares), agentes desintegrantes (por exemplo, amido de batata, glicolato de amido de sódio e similares), agentes de umectação (por exemplo, laurilsulfato de sódio) e similares. Tais comprimidos podem da mesma forma ser revestidos por métodos bem conhecidos na técnica.

Preparações líquidas para administração oral podem tomar a forma de por exemplo, soluções, xaropes ou suspensões, ou elas podem ser formuladas como um produto seco para mistura com água e/ou outro veículo líquido adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais, opcionalmente com outros aditivos farmacêuticamente aceitáveis tais como, agentes de suspensão (por exemplo, xarope de sorbitol, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou gorduras comestíveis hidrogenadas), agentes de emulsificação (por exemplo, g. lecitina ou acácia), veículos não aquosos (por exemplo, óleo de amêndoa, ésteres oleosos ou álcool etílico), adoçantes, sabores, agentes de mascaramento e preservativos (por exemplo, p-hidroxibenzoatos de metila ou propila ou ácido sórbico).

Adoçantes farmacêuticamente aceitáveis úteis nas composições farmacêuticas da invenção compreendem preferivelmente pelo menos um adoçante intenso tais como, aspartame, acesulfame potássico, ciclamato de sódio, alitame, um adoçante de diidrocalcona, monelina, sucralose de esteviosídeo (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactossacarose) ou, preferivelmente, sacarina, sacarina sódica ou de cálcio, e opcionalmente pelo menos um adoçante em volume tais como, sorbitol, manitol, frutose, sacarose, maltose, isomalte, glicose, xarope de glicose hidrogenado, xilitol, caramelo ou

mel. Adoçantes intensos são convenientemente utilizados em concentrações inferiores. Por exemplo, no caso de sacarina sódica, a referida concentração pode variar de cerca de 0,04% a 0,1% de (peso/volume) da formulação final. O adoçante em volume pode ser utilizado eficazmente em concentrações maiores que variam de cerca de 10% a cerca de 35%, preferivelmente de cerca de 10% a 15% de (peso/volume).

Os sabores farmacologicamente aceitáveis que podem mascarar os ingredientes de degustação amargos nas formulações de dosagem inferior são preferivelmente sabores de fruta tais como, cereja, framboesa, groselha preta ou sabor de morango. Uma combinação de dois sabores pode produzir resultados muito bons. Nas formulações de alta dosagem, sabores farmacologicamente aceitáveis mais fortes podem ser requeridos tais como, Caramelo Chocolate, Hortelã Refrescante, Fantasia e similares. Cada sabor podem estar presente na composição final em uma concentração que varia de cerca de 0,05% a 1% de (peso/volume). Combinações dos referidos sabores fortes são vantajosamente utilizadas. Preferivelmente, um sabor é utilizado o qual não sofre qualquer mudança ou perda de gosto e/ou cor sob as circunstâncias da formulação.

Os compostos de fórmula (I) podem ser formulados para administração parenteral por injeção, injeção convenientemente intravenosa, intramuscular ou subcutânea, por exemplo, por injeção de bolo ou infusão intravenosa contínua. Formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou recipientes de múltiplas doses, incluindo um preservativo adicionado. Elas podem tomar tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação tais como, agentes de isotonização, suspensão, estabilização e/ou dispersão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar presente em forma de pó para misturar com um veículo adequado, por exemplo, água sem pirogênio, antes do uso.

Os compostos de fórmula (I) podem ser formulados da mesma forma em composições retais tais como, supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositório convencionais tal como

manteiga de cacau e/ou outros glicérideos.

Aqueles de experiência no tratamento de doenças ligadas à mediação dos receptores de canabinóide determinarão facilmente a quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) dos resultados de teste apresentados em seguida. Em geral é considerado que uma dose terapêuticamente eficaz será de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, mais preferivelmente de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal do paciente a ser tratado. Pode ser apropriado administrar a dose terapêuticamente dose eficaz na forma de duas ou mais sub-doses em intervalos apropriados ao longo do dia. As referidas sub-doses podem ser formuladas como formas de dosagem unitária, por exemplo, cada qual contendo de cerca de 0,1 mg a cerca de 1000 mg, mais particularmente de cerca de 1 a cerca de 500 mg, do ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

Quando aqui utilizado, uma "quantidade terapêuticamente eficaz" de um composto, é a quantidade de um composto que, quando administrado a um indivíduo ou animal, resulta em um nível suficientemente alto desse composto no indivíduo ou animal para causar um aumento discernível ou diminuir na estimulação de receptores de canabinóide.

A dosagem exata e frequência de administração dependem do composto particular de fórmula (I) utilizado, da condição particular a ser tratada, da gravidade da condição a ser tratada, da idade, peso e condição física geral do paciente particular bem como o outro medicamento, o paciente pode estar tomando, como é bem conhecido por aqueles versados na técnica. Além disso, a referida "quantidade terapêuticamente eficaz" pode ser abaixada ou aumentada dependendo da resposta do paciente tratado e/ou que depende da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção. As faixas de quantidade diária eficazes mencionadas aqui anteriormente são, portanto, apenas normas.

30 Parte experimental

Nos procedimentos descritos em seguida, as abreviações seguintes foram utilizadas: 'DCM' significa diclorometano; 'DMF' significa *N,N*-

dimetil-formamida'; 'THF' significa tetraidrofurano; 'DIPE' significa diisopropil-éter, 'DMF' significa *N,N*-dimetil-formamida, 'DMSO' significa dimetil sulfóxido, 'NaBH₃(CN)' significa cianotriidrobórato de sódio, 'mCPBA' ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico', 'Cs₂CO₃' significa carbonato de césio, 'Mg-SO₄' significa sulfato de magnésio, 'NaHCO₃' significa sal monossódico de ácido carbônico, 'NaBH₄' significa tetraidrobórato(-1) de sódio, 'Na₂SO₄' significa sulfato de sódio, 'NH₄Cl' significa cloreto de amônia, 'K₂CO₃' significa carbonato de potássio, 'NH₄HCO₃' significa sal de mono-amônia de ácido carbônico, 'NaOH' significa hidróxido de sódio, 'NaCl' representa cloreto de sódio, 'NaHCO₃' significa hidrogenocarbonato de sódio, 'Pd₂(dba)₃' significa tris[μ[(1,2-η:4,5-η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]] dipaládio, 'Xantfos' significa (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina], 'TFA' significa ácido trifluoroacético, 'Et₃N' significa trietilamina, 'EtOAc' significa acetato de etila, 'CH₃OH' significa metanol, 'PPTS' significa p-toluenossulfonato de piridínio e 'PS' significa poliestireno.

Filtro Isolute HM-NTM é um produto de Argonauta, Foster City, CA 94404, USA, e é uma coluna curta que compreende uma forma modificada de terra diatomácea que pode remover água de uma amostra em aplicações químicas combinatoriais. ExtrelutTM é um produto de Merck KGaA, Darmstadt, Germany, e é uma coluna curta que compreende terra diatomácea.

Para alguns compostos que foram purificados por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (HPLC) o método utilizado é descrito abaixo (indicado no procedimento do composto com método de HPLC A, método de HPLC B, método de HPLC C). Quando necessário, estes métodos podem ser ajustados ligeiramente por uma pessoa versada na técnica para obter um resultado ideal para a separação.

Método de HPLC A

O produto foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (Shandon Hiperprep® C18 BDS (Sílica Desativada por Base) 8 μm, 250 g, I.D. 5 cm). Três fases móveis foram utilizadas (fase A: uma solução de NH₄HCO₃ a 0,25% em água; fase B: CH₃OH; fase

C: CH₃CN). Primeiro, 75% de A e 25% de B com uma taxa de fluxo de 40 ml/minuto foi mantido durante 0,5 minutos. Em seguida, um gradiente foi aplicado a 50% de B e 50% de C em 41 minutos com uma taxa de fluxo de 80 ml/minuto. Em seguida, um gradiente foi aplicado a 100% de C em 20 minutos com uma taxa de fluxo de 80 ml/minuto e mantido durante 4 minutos.

Método de HPLC B

O produto foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Base Deactivated Silica) 8 µm, 250 g, I.D. 5 cm). Três fases móveis foram utilizadas (fase A: uma solução de NH₄HCO₃ a 0,25% em água; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). Primeiro, 75% de A e 25% de B com uma taxa de fluxo de 40 ml/minuto foi mantido durante 0,5 minutos. Em seguida, um gradiente foi aplicado a 100% de B em 41 minutos, com uma taxa de fluxo de 80 ml/minuto. Em seguida um gradiente foi aplicado a 100% de C em 20 minutos com uma taxa de fluxo de 80 ml/minuto e mantido durante 4 minutos.

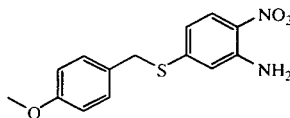
Método de HPLC C

O produto foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (Shandon Hiperprep® C18 BDS (Base Deactivated Silica) 8 µm, 250 g, I.D. 5 cm). Duas fases móveis foram utilizadas (fase A: uma solução de NH₄HCO₃ a 0,25% em água; fase B: CH₃CN). Primeiro, 85% de A e 15% de B com uma taxa de fluxo de 40 ml/minuto foi mantido durante 0,5 minuto. Em seguida, um gradiente foi aplicado a 10% de A e 90% de B em 41 minutos com uma taxa de fluxo de 80 ml/minuto. Em seguida, um gradiente foi aplicado a 100% de C em 20 minutos com uma taxa de fluxo de 80 ml/minuto e mantido durante 4 minutos.

A. Síntese dos intermediários

Exemplo A.1

a) Preparação de

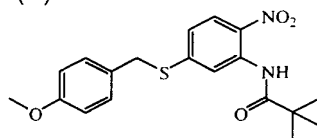


intermediário (1)

Uma mistura de 5-cloro-2-nitrobenzenamina (0,16 mol), 4-metoxibenzenometanotiol (0,16 mol) e hidróxido de potássio (0,30 mol) em etanol (500 ml), foi agitada e refluxada durante 2 horas. A mistura de reação

foi resfriada. O precipitado foi filtrado, lavado com etanol e secado, produzindo 48,5 g do intermediário (1).

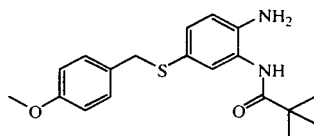
b) Preparação de



intermediário (2)

Cloreto de 2,2-dimetilpropanoíla (0,14 mol) foi adicionado gota a gota à uma mistura do intermediário (1) (0,125 mol) e piridina (500 ml). A mistura reacional foi agitada e refluxada durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM e lavado com água. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE com uma gota de hexano. O precipitado foi filtrado, lavado e secado, produzindo 28,9 g do intermediário (2).

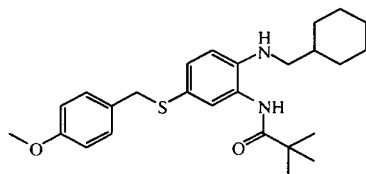
c) Preparação de



intermediário (3)

Uma mistura do intermediário (2) (0,0748 mol), pó de Fe (56 g) e ácido acético (10 ml) em água (500 ml) foi agitada e refluxada durante 4 horas. A mistura foi resfriada. O solvente foi decantado. O resíduo foi apreendido em metanol e THF. A mistura foi filtrada em diatomita. O solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM. A camada orgânica foi separada e filtrada em MgSO₄ e diatomita. O solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo 21 g do intermediário (3).

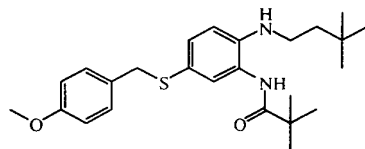
d) Preparação de



intermediário (4)

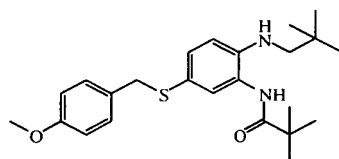
Gás de nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura do intermediário (3) (0,03 mol), DCM (600 ml) e ácido acético (5 ml) em temperatura ambiente. Cicloexanocarboxaldeído (4 g) foi adicionado. Depois de 5 minutos, NaBH₃(CN) (1,8 g) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada

em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada. A mistura foi extraída. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo 10,5 g do intermediário (4).



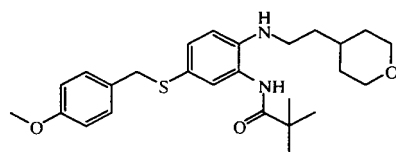
intermediário (81)

- 5 O intermediário (81) foi preparado em um procedimento similar como intermediário (4) utilizando 3,3-dimetilbutanal.



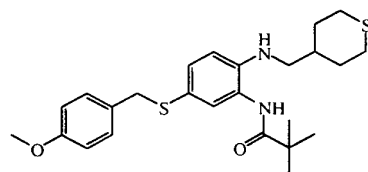
intermediário (96)

O intermediário (96) foi preparado em um procedimento similar como intermediário (4) utilizando 2,2-dimetilpropanal.



intermediário (99)

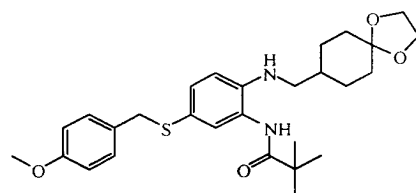
- 10 O intermediário (99) foi preparado em um procedimento similar como intermediário (4) utilizando tetraidro-2H-piran-4-acetaldeído.



intermediário (102)

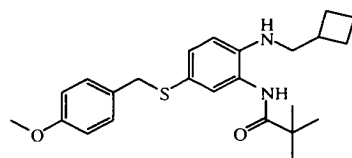
O intermediário (102) foi preparado em um procedimento similar como intermediário (4) utilizando tetraidro-2H-tiopiran-4-carboxaldeído. Adicionalmente, isopropóxido de titânio (IV) (4:1) foi adicionado para a síntese do intermediário (102).

- 15 O intermediário (102) foi da mesma forma preparado em um procedimento similar como intermediário (4) utilizando tetraidro-2H-tiopiran-4-il cetona de metila.



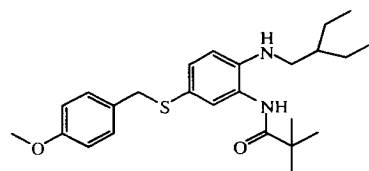
intermediário (105)

O intermediário (105) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (4) utilizando 1,4-dioxaspiro[4,5]decane-8-carboxaldeído. Adicionalmente, isopropóxido de titânio (IV) (4:1) foi adicionado para a síntese do intermediário (105).



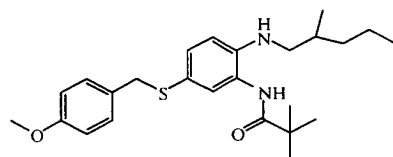
intermediário (92)

5 O intermediário (92) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (4) utilizando ciclobutanocarboxaldeído. Adicionalmente, isopropóxido de titânio (IV) (4:1) foi adicionado para a síntese do intermediário (92).



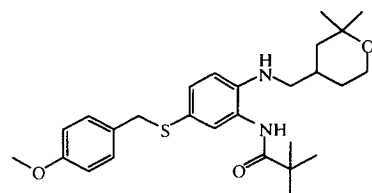
intermediário (119)

10 O intermediário (119) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (4) utilizando 2-etilbutanal.



intermediário (122)

O intermediário (122) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (4) utilizando 2-metilpentanal.

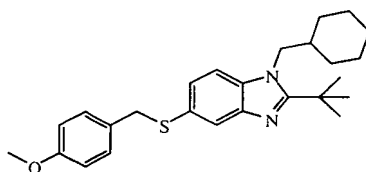


intermediário (125)

O intermediário (125) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (4) utilizando tetraidro-2,2-dimetil-2H-piran-4-carboxaldeído.

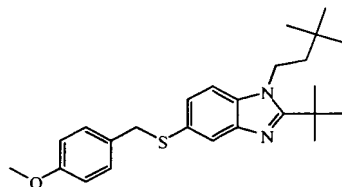
deído.

e) Preparação de



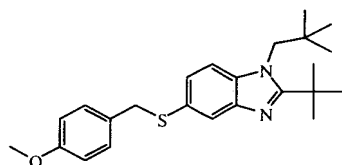
intermediário (5)

Uma mistura do intermediário (4) (0,0045 mol) e ácido acético (40 ml) foi agitada e refluxada durante 6 horas. A mistura foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM e água. A mistura foi neutralizada com NaHCO_3 . A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: DCM/metanol 100/0 a 98/2). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado, lavado e secado, produzindo 1 g do intermediário (5).



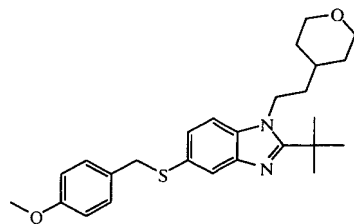
intermediário (82)

O intermediário (82) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (5) a partir do intermediário (81).



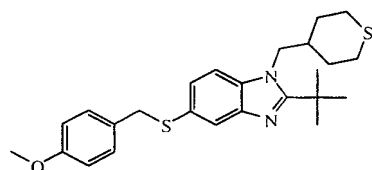
intermediário (97)

O intermediário (97) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (5) a partir do intermediário (96).



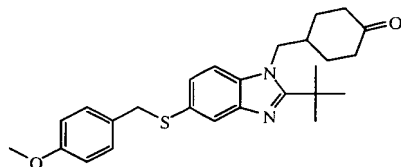
intermediário (100)

O intermediário (100) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (5) a partir do intermediário (99).



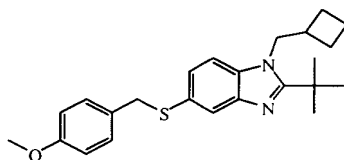
intermediário (103)

O intermediário (103) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (5) a partir do intermediário (102).



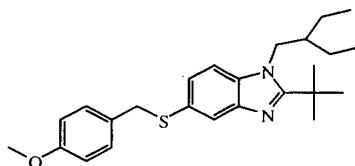
intermediário (106)

O intermediário (106) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (5) a partir do intermediário (105).



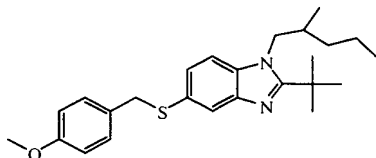
intermediário (110)

5 O intermediário (110) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (5) a partir do intermediário (92).



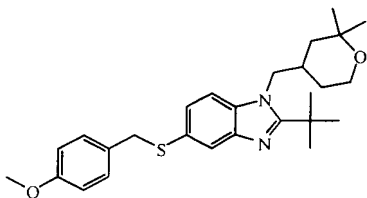
intermediário (120)

O intermediário (120) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (5) a partir do intermediário (119).



intermediário (123)

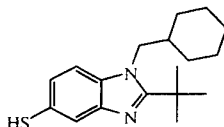
10 O intermediário (123) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (5) a partir do intermediário (122). Adicionalmente, algumas gotas de HCl foram adicionadas à mistura reacional.



intermediário (126)

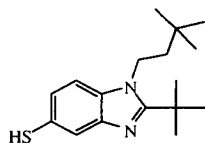
O intermediário (126) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (5) a partir do intermediário (125).

f) Preparação de



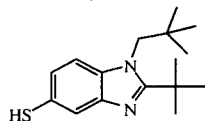
intermediário (6)

Uma mistura do intermediário (5) (0,019 mol) e ácido trifluoroacético (200 ml) foi agitada e refluxada durante 5 horas. A mistura foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em acetato de etila e água. A mistura foi neutralizada com NaHCO_3 . A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 8 g do intermediário (6).



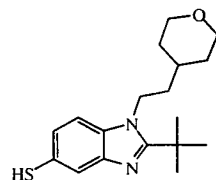
intermediário (83)

O intermediário (83) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (6) a partir do intermediário (82).



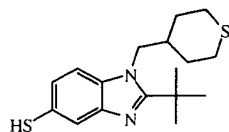
intermediário (98)

O intermediário (98) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (6) a partir do intermediário (97).



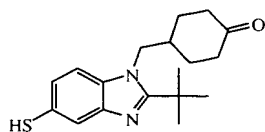
intermediário (101)

O intermediário (101) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (6) a partir do intermediário (100).



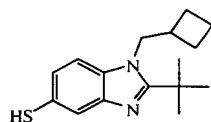
intermediário (104)

O intermediário (104) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (6) a partir do intermediário (103).



intermediário (118)

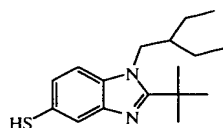
O intermediário (118) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (6) a partir do intermediário (106).



intermediário (111)

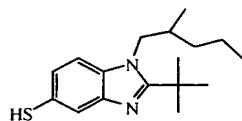
O intermediário (111) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (6) a partir do intermediário (110).

5



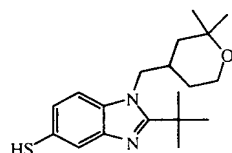
intermediário (121)

O intermediário (121) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (6) a partir do intermediário (120).



intermediário (124)

10 O intermediário (124) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (6) a partir do intermediário (123).

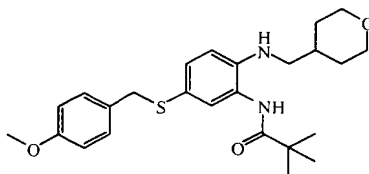


intermediário (127)

O intermediário (127) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (6) a partir do intermediário (126).

Exemplo A.2

a) Preparação de



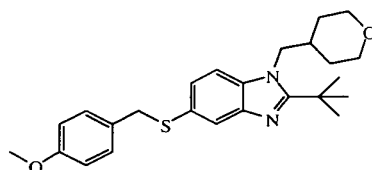
intermediário (7)

15

Gás de nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura do intermediário (3) (0,032 mol), DCM (650 ml) e ácido acético (5 ml) em tempe-

ratura ambiente. Tetraidro-2*H*-piran-4-carboxaldeído (0,039 mol) foi adicionado. Depois de 5 minutos, $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (2 g) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada. A mistura foi extraída. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo 12 g do intermediário (7).

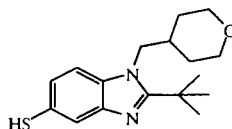
b) Preparação de



intermediário (8)

Uma mistura do intermediário (7) (0,027 mol) e ácido acético (200 ml) foi agitada e refluxada durante 6 horas. A mistura foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM e água. A mistura foi neutralizada com NaHCO_3 . A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente: $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 a 96/4). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado, lavado e secado, produzindo 8 g do intermediário (8).

c) Preparação de

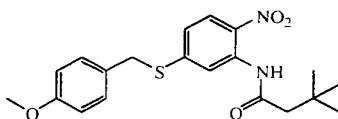


intermediário (9)

Uma mistura do intermediário (8) (0,019 mol) em ácido trifluoroacético (200 ml) foi agitada e refluxada durante 5 horas. A mistura foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em acetato de etila e água. A mistura foi neutralizada com NaHCO_3 . A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 7 g do intermediário (9).

Exemplo A.3

a) Preparação de

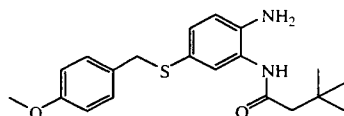


intermediário (10)

Cloreto de 3,3-dimetilbutanoíla (0,20 mol) foi adicionado gota a

gota à uma mistura do intermediário (1) (0,16 mol) em piridina (600 ml) em temperatura ambiente e agitado durante 1 hora em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM. Esta mistura foi lavada com água, HCl diluído solução aquosa e com solução aquosa de NH_4Cl diluída. A camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 62 g do intermediário (10).

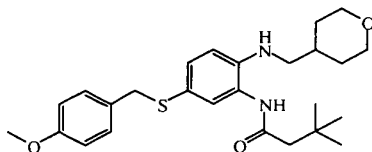
b) Preparação de



intermediário (11)

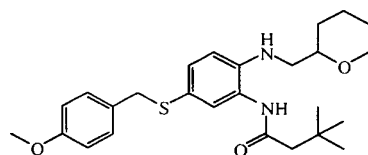
Uma mistura do intermediário (10) (0,12 mol) em THF (500 ml) foi hidrogenada em uma temperatura abaixo de 30°C com uma mistura de platina em carbono ativado (5%) + pentóxido de vanádio (0,5%) (5 g) como um catalisador. Depois de captação de hidrogênio (3 equiv.), o catalisador foi filtrado, e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi suspenso em DIPE. O precipitado foi filtrado, lavado e secado, produzindo 39 g do intermediário (11)

c) Preparação de



intermediário (12)

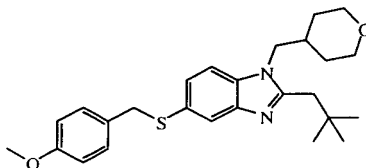
Uma mistura do intermediário (11) (0,07 mol) em DCM (1300 ml) e ácido acético (10 ml) em temperatura ambiente foi borbulhada com nitrogênio. Tetraidro-2H-piran-4-carboxaldeído (0,088 mol) foi adicionado em temperatura ambiente à mistura reacional e agitado durante 30 minutos em temperatura ambiente. Cianotriidrobórato de sódio (4,5 g) foi adicionado em 10 porções em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos. Água foi adicionada e depois de extração, a camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi suspenso em DIPE. O precipitado foi filtrado, lavado e secado, produzindo 23,5 g do intermediário (12).



intermediário (76)

O intermediário (76) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (12) utilizando tetraidro-2H-piran-2-carboxaldeído.

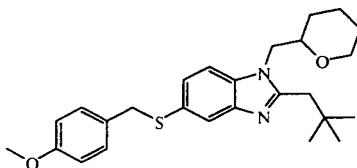
r-r d) Preparação de



intermediário (13)

O intermediário (12) (0,051 mol) em ácido acético (500 ml) foi agitado durante 2 horas em temperatura de refluxo. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM e água. Esta mistura foi neutralizada em pH = 7 com NaHCO₃. Depois de extração, a camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 23 g do intermediário (13).

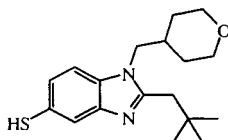
10



intermediário (77)

O intermediário (77) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (13) a partir do intermediário (76).

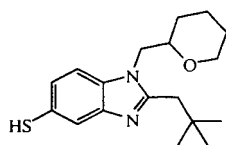
e) Preparação de



intermediário (14)

O intermediário (13) (0,0044 mol) em ácido trifluoroacético (20 ml) foi aquecido em um microondas a 150°C durante 15 minutos. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em acetato de etila e água. Esta mistura foi neutralizada em pH = 7 com NaHCO₃. Depois de extração, a camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 2,2 g do intermediário (14).

20

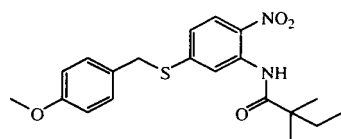


intermediário (78)

O intermediário (78) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (14) a partir do intermediário (77).

Exemplo A.4

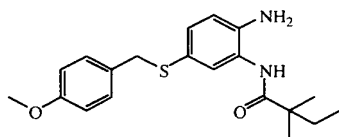
a) Preparação de



intermediário (15)

5 Cloreto de ácido 2,2-dimetilbutírico (0,2 mol) foi adicionado ao intermediário (1) (0,18 mol) em piridina (550 ml). A mistura reacional foi agitada e refluxada durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre água e DCM. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi suspenso em DIPE. O precipitado resultante foi filtrado e secado, produzindo 62 g do intermediário (15).

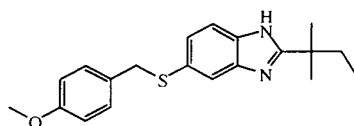
b) Preparação de



intermediário (16)

Uma mistura do intermediário (15) (0,16 mol) em THF (500 ml) foi hidrogenada a 25°C com platina-em-carbono (5%, 5 g) como um catalisador na presença de uma pequena quantidade de V₂O₅. Depois da captação de hidrogênio, o catalisador foi filtrado e ao filtrado, platina-em-carbono extra (5%, 5 g) e uma pequena quantidade de V₂O₅ foram adicionados. A hidrogenação foi continuada até que hidrogênio (3 equiv.) foi apreendido. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi suspenso em DIPE, filtrado e secado, produzindo o intermediário (16).

c) Preparação de

intermediário
(17)

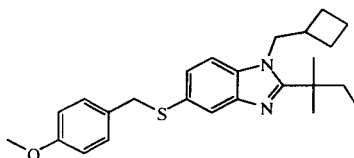
20 Uma mistura do intermediário (16) (0,056 mol) em ácido acético (300 ml) foi agitada e refluxada durante 3 horas, em seguida, resfriada, e o

solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre água e DCM. A mistura foi neutralizada com uma solução de NaHCO_3 aquosa. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. Parte (2,5 g) do resíduo foi dissolvido em etanol (50 ml). NaBH_4 (0,160 g) foi adicionado, e a

5 mistura reacional foi agitada e refluxada durante 2 horas. NaBH_4 extra (0,500 g) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada e refluxada durante 20 horas. O resíduo restante foi dissolvido em etanol. NaBH_4 (6 g) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada e refluxada durante 20 horas. A mistura reacional foi resfriada. Água foi adicionada. O solvente foi evapora-

10 do. O resíduo foi dividido entre água e DCM. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi suspenso em DIPE, filtrado e secado, produzindo 15 g do intermediário (17).

d) Preparação de



intermediário
(18)

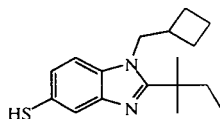
Reação sob atmosfera de nitrogênio. Uma solução do intermediário (17) (0,021 mol) em THF (250 ml) foi agitada. Hidreto de sódio (0,025

15 mol) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos a 40°C. Brometo de ciclobutilmetila (0,025 mol) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante 2 horas a 40°C. Mais brometo de ciclobutilmetila (1 equiv.) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante 20 horas a 60°C. Hidreto de sódio extra (0,3 g) foi adicionado. Brometo de ciclobutil-

20 metila extra (1 g) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante 20 horas a 60°C. Hidreto de sódio extra (0,3 g) foi adicionado, seguido por adição de brometo de ciclobutilmetila (1 g). Na conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre água e DCM. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o sol-

25 vente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 1,2 g do intermediário (18).

e) Preparação de

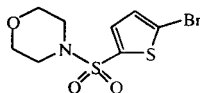


intermediário (19)

Reação em forno de microondas. O intermediário (18) (0,003 mol) em ácido trifluoroacético (15 ml) foi aquecido durante 15 minutos a 110°C. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A mistura foi neutralizada com uma solução de NaHCO₃ aquosa. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário (19).

Exemplo A.5

Preparação de

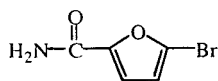


intermediário (20)

Uma mistura de morfolina (0,007 mol) em THF (30 ml) e trietilamina (0,800 g) foi agitada em temperatura ambiente. Uma solução de cloreto de 5-bromo-2-tiofenossulfonila (0,005 mol) em THF (10 ml) foi adicionada lentamente em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente em um vaso de reação fechado. Em seguida, a mistura foi apreendida em acetato de etila, lavada com água, com 1 N de HCl (20 ml), com uma solução de NaHCO₃ aquosa saturada, em seguida, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 1,6 g do intermediário (20).

Exemplo A.6

Preparação de

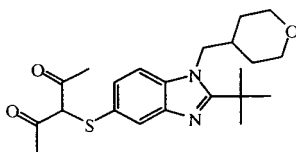


intermediário (21)

Amônia foi borbulhada em excesso através de uma solução de THF (20 ml). Uma solução de cloreto de 2-bromo-5-furancarboxila (0,005 mol) em THF (10 ml) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional resultante foi agitada durante 3 horas a 50°C. DCM (100 ml) foi adicionado. Água (40 ml) foi adicionada. A mistura bifásica foi agitada durante algum tempo. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,970 g do intermediário (21).

Exemplo A.7

Preparação de

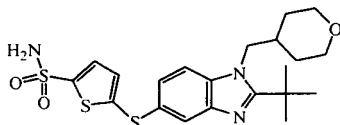


intermediário (22)

Reação sob fluxo de Argônio. O intermediário (8) (0,00235 mol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético desgaseificado (20 ml) e agitado durante a noite a 80°C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em tolueno desgaseificado. A mistura foi lavada com solução de NaHCO₃ aquosa saturada desgaseificada. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em dioxano desgaseificado (20 ml). 3-Bromo-2,4-pentanodiona (0,00235 mol) e Cs₂CO₃ (1,15 g) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 3 horas. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água, e em seguida com salmoura, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: hexano/etila acetato 1/2). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,090 g do intermediário (22).

Exemplo A.8

Preparação de



intermediário (25)

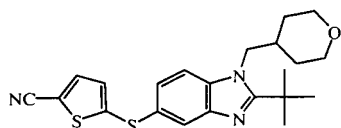
Uma mistura do intermediário (9) (0,002 mol) e 5-bromo-2-tiofenossulfonamida (0,0025 mol) em dioxano (40 ml) foi desgaseificada e um fluxo de nitrogênio foi introduzido na mistura reacional (3 vezes). Em seguida, Cs₂CO₃ (0,004 mol) foi adicionado, e a mistura foi desgaseificada, e nitrogênio foi introduzido novamente na mistura reacional. (duas vezes). Em seguida, Pd₂(dba)₃ (0,0001 mol) e Xantphos (0,0001 mol) foram adicionados, e a desgasificação e a ação de nitrogênio foram realizadas (duas vezes). Um balão de nitrogênio foi deixado na mistura reacional, e a mistura foi agitada durante a noite a 100°C. A mistura foi resfriada, filtrada, e o filtrado foi evaporado, produzindo o intermediário (25).

O reagente heterocíclico 5-bromo-2-tiofenossulfonamida pode ser substituído por outros heterociclos tais como, por exemplo, 5-bromo-2(1H)-piridinona, cloridrato de 4-cloro-piridina, 1-(6-cloro-3-piridinil-1-etanona, 5-bromo-2-tiofenossulfonamida, 3-(bromo-3-tienil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol, 2-
 5 (etilsulfonil)-5-iodo-tiéfeno, 4-bromo-1H-piridin-2-ona, 4-bromo-2-etóxi-piridina, 2,4,6-tricloropiridina, 4-cloro-2-metil-piridina, 3-cloro-6-metóxi-piridazina, cloridrato de 4-cloro-3-(trifluorometil)piridina, N-(4-cloro-2-piridinil)-acetamida, 4-bromo-2-metil-piridina, 4-bromo-2-fluoro-piridina, 1-(5-bromopiridin-2-il) etanona, 2-metilsulfonil-5-bromopiridina, intermediário (20), intermediário (21),
 10 4-bromo-2-cloropiridina, 2-cloro-4-pirimidinacarboxamida, ácido 6-cloro-3-piridinacarboxílico, éster metílico, 5-bromo-3-piridinacarbonitrilo, 5-bromo-2(1H)-piridinona, 1-(5-bromo-2-tienil)-etanona, 5-bromo-2-tiofenocarbonitrilo, 5-bromo-2-piridinacarbonitrilo], 1-(4-iodofenil)-etanona, 5-bromo-2-metóxi-piridina, 2-(4-bromo-2-furanil)-1,3-dioxolano, 5-bromo-2-(metilsulfonil)piridina, 2-bromo-5-(metilsulfonil)tiéfeno, 5-bromo-N-etil-2-tiofenossulfonamida, 5-bromo-2-furanocarbonitrilo, intermediário 34, 4-[(4,5-dibromo-2-tienil)sulfonil]morfolina, 4-[(6-cloro-3-piridinil)sulfonil]-morfolina, 2-cloro-5-(metilsulfonil)piridina, intermediário 36, 5-bromo-2-tiofenocarboxamida, 1-[(5-bromo-2-furanil)carbonil]pirrolidina, ácido 3-clorobenzeno-carboperoxóico, 4-[(5-bromo
 20 -2-tienil)carbonil]morfolina, 4-[(5-bromo-2-furanil)carbonil]morfolina, ácido 5-bromo-4-metil-2-tiofenocarboxílico, éster metílico, 4-[(4,5-dibromo-2-tienil)sulfonil]morfolina, 3-cloro-6-metoxipiridazina, 6-bromo-2-piridinacarbonitrilo, 4-bromo-2-metilpiridina, 4-cloro-2-metil-pirimidina, 4-bromo-2-fluoropiridina, 4-bromo-3-metoxipiridina, 3-iodo-2-(trifluorometil)piridina, intermediário (84),
 25 intermediário (116), cloridrato de 4-cloropiridina (1:1), intermediário (129), intermediário (135), 2-cloro- 5-tiazol-carbonitrilo, 4-bromo-2(1H)-piridinona e 4-bromo-2-etoxipiridina para a preparação de outros composto da invenção.

O intermediário material de partida (9) pode ser substituído por outros intermediários tais como, por exemplo, intermediário (6), intermediário
 30 (14), intermediário (62), intermediário (66), intermediário (70), intermediário (78), intermediário (83), intermediário (98), intermediário (101), intermediário (104), intermediário (111), intermediário (118), intermediário (121), interme-

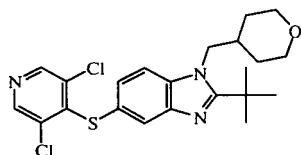
diário (124), intermediário (127) para a preparação de outros composto da invenção.

Os seguintes intermediários são preparados de acordo com um procedimento similar como o intermediário (25) (Exemplo A.8) a partir do intermediário (9) e um reagente heterocíclico variável como indicado, foi utilizado.



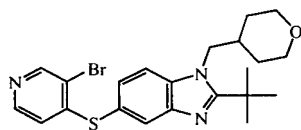
intermediário (33)

heterociclo: 5-bromo-2-tiofenocarbonitrilo



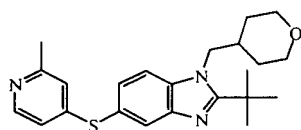
intermediário (44)

heterociclo: 3,5-dicloro-4-iodo-piridina



intermediário (45)

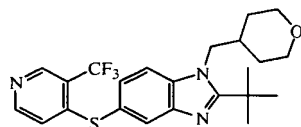
heterociclo: 3,4-dibromopiridina



intermediário (46)

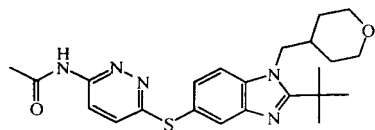
heterociclo: 4-bromo-2-metilpiridina

10



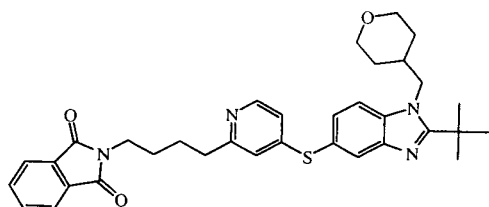
intermediário (54)

heterociclo: 4-cloro-3-(trifluorometil)-piridina, hidrocloreto,



intermediário (56)

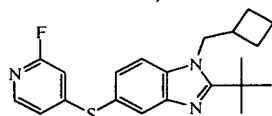
heterociclo: N-(6-cloro-3-piridazinil)-acetamida



intermediário (117)

heterociclo: intermediário (116)

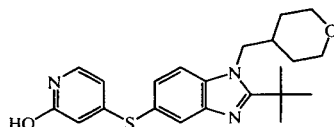
O seguinte intermediário foi da mesma forma preparado de acordo com um procedimento similar como o intermediário (25) (Exemplo A.8), porém a partir do intermediário (111) e 4-bromo-2-fluoropiridina (como o reagente heterocíclico)



intermediário (112)

5 Exemplo A.9

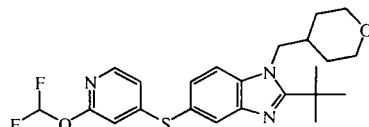
a) Preparação de



intermediário (26)

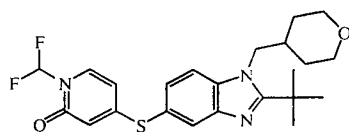
Cs_2CO_3 (0,0061 mol) foi adicionado a 4-bromo-2(1H)-piridinona (0,004 mol) em dioxano (10 ml). A mistura foi desgaseificada três vezes com nitrogênio. Uma solução desgaseificada do intermediário (9) (0,0023 mol) em dioxano (10 ml) foi adicionada. A mistura reacional foi mais uma vez desgaseificada. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,047 g) e Xantphos (0,060 g) foram adicionados. A mistura reacional foi desgaseificada, em seguida agitada durante a noite a 100°C. A mistura reacional foi resfriada. DCM (150 ml) foi adicionado. Uma solução de NH_4Cl aquosa a 5% (150 ml) foi adicionada e misturada. As camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas, filtradas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* CombiFlash (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ de 100/0 a 94/6). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,93 g do intermediário (26).

b-1) Preparação de



intermediário (27)

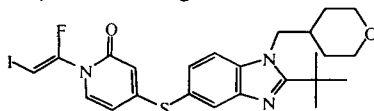
e



intermediário (43)

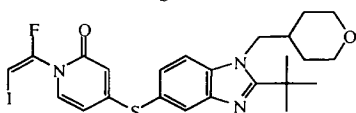
Uma mistura do intermediário (26) (0,005 mol), sal de sódio de ácido clorodifluoroacético (0,01 mol) e K_2CO_3 (0,006 ml) em DMF/ H_2O (5 ml) foi desgaseificada durante 15 minutos. A mistura reacional foi agitada durante a noite a $100^\circ C$. A mistura reacional foi resfriada, e uma mistura (4 ml) de HCl 12N e água (relação 1/1,5) foi adicionada. A camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH_4HCO_3 (0,25% em água)/ CH_3OH/CH_3CN). Duas frações de produto diferentes foram coletadas e preparadas, produzindo o intermediário cru (43) (utilizado como tal na próxima reação) e 0,221 g do intermediário (27).

b-2) Preparação de



intermediário (47)

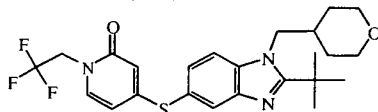
e



intermediário (48)

1,1,1-Trifluoro-2-iodoetano (0,0075 mol) foi adicionado à uma mistura do intermediário (26) (0,005 mol) e hidreto de sódio (0,006 mol) em DMF (5 ml). A mistura reacional foi agitada a $0^\circ C$ durante 4 horas. A mistura reacional foi dividida entre DCM e água. A camada orgânica separada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH_4HCO_3 (0,25% em água)/ CH_3OH/CH_3CN). As frações de produto desejadas foram coletadas e preparadas, produzindo 0,176 g do intermediário (48) (isômero E) e 0,367 g intermediário (47) (isômero Z).

b-3) Preparação de



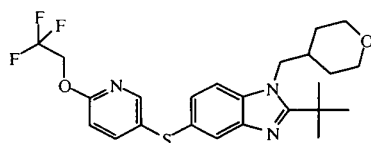
intermediário (55)

20

Uma mistura do intermediário (26) (0,000722 mol), 2,2,2-trifluoro-etanol, 1-(4-metil-benzenossulfonato) (0,00144 mol) e carbonato de potássio (0,132 g) em DMF (5 ml) foi aquecida a $60^\circ C$. A mistura reacional foi extraída com DCM/água. A camada orgânica separada foi secada, filtra-

da, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (elução de gradiente com tampão de NH_4HCO_3 (0,25% em água)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$). A fração de produto desejada foi coletada, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,116 g do intermediário (55).

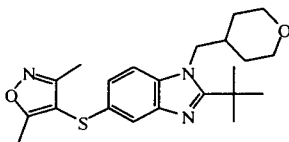
- 5 O intermediário (58) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (55), a partir do intermediário (23) e ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-1-butanossulfônico, éster de 2,2,2-trifluoroetila.



intermediário (58)

Exemplo A.10

Preparação de

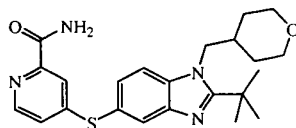


intermediário (28)

- 10 Cloridrato de hidroxilamina (0,000211 mol) e em seguida água (0,5 ml) foram adicionados a uma solução do intermediário (22) (0,000211 mol) dissolvidos em metanol (3,5 ml) e agitados durante a noite em uma temperatura entre 60°C e 70°C. A mistura reacional foi resfriada e diluída com clorofórmio. A camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: acetato de etila/hexano 50/50). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,050 g do intermediário (28).

Exemplo A.11

a) Preparação de

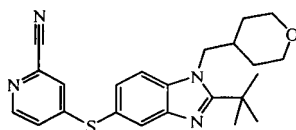


intermediário (29)

- 20 Cs_2CO_3 (0,0032 mol) foi adicionado a 4-cloro-2-piridinacarboxamida (0,00318 mol) em dioxano (10 ml). A mistura foi desgaseificada três vezes utilizando-se nitrogênio. Uma solução desgaseificada do intermediário (9) (0,003 mol) em dioxano (10 ml) foi adicionada. A mistura reacional foi mais uma vez desgaseificada. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,100 g) e Xantphos (0,130 g) foram adicionados. A mistura reacional foi desgaseificada, em seguida, posta
- 25

em um vaso de reação selado sob atmosfera de nitrogênio, em seguida, agitada durante a noite a 100°C. A mistura reacional foi resfriada, e água (200 ml) foi adicionada. Esta mistura foi extraída com DCM (2 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas, filtradas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa. As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,6 g do intermediário (29).

b) Preparação de

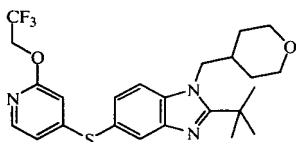


intermediário (30)

O intermediário (29) (0,00075 mol) em DMF (5 ml) foi resfriado em um banho de gelo. Tricloreto fosfórico (0,0016 mol) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi agitada durante 4 horas em uma temperatura entre 0°C e 5°C. A mistura reacional foi despejada em gelo-água (75 ml). O pH foi neutralizado por adição de NaHCO₃. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água, e secado, produzindo 0,270 g do intermediário (30).

Exemplo A.12

Preparação de

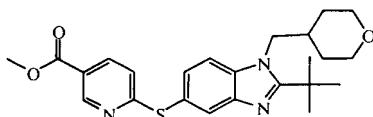


intermediário (31)

Uma mistura do intermediário (26) (0,000722 mol), 2,2,2-trifluoroetanol, 4-metil-benzenossulfonato (0,00144 mol) e K₂CO₃ (0,132 g) em DMF (3 ml) foi aquecida a 60°C. A mistura reacional foi extraída utilizando DCM e água. A camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (elução de gradiente com tampão de NH₄HCO₃ (0,25% em água)/CH₃OH/CH₃CN). As frações de produto foram coletadas e os solventes foram evaporados, produzindo 0,085 g do intermediário (31).

Exemplo A.13

Preparação de



intermediário (32)

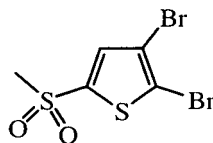
Uma mistura do intermediário (9) (max. 0,0016 mol), metil éster

de ácido 6-cloro-3-piridinacarboxílico (0,004 mol) e Cs_2CO_3 (0,003 mol) em dioxano (10 ml) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob uma corrente de N_2 . O resíduo foi dividido entre DCM e água. A camada orgânica separada foi secada passando através de um filtro Isolute, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por H-PLC de fase reversa. As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,344 g do intermediário (32)

O reagente heterocíclico, ácido 6-cloro-3-piridinacarboxílico, metil éster pode ser substituído por outros heterociclos tais como, por exemplo, 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina, 2-cloro-3-piridinacarbonitrilo, 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina, 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina para a preparação de outros intermediários.

Exemplo A.14

Preparação de

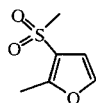


intermediário (34)

Uma mistura de carbonato de hidrogênio de sódio (0,570 g) e sulfito de sódio (0,800 g) em água (15 ml) foi agitada. Uma solução de cloreto de 4,5-dibromo-2-tiofenossulfonila (0,005 mol) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas a 75°C . Em seguida, a mistura foi resfriada a 30°C . Iodometano (1,4 ml) foi adicionado, e a mistura reacional resultante foi agitada durante a noite a 50°C , em seguida, resfriada, apreendida em acetato de etila, lavada com água, e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi mais uma vez extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas, filtradas, e o solvente foi evaporado, produzindo 1,120 g do intermediário (34).

Exemplo A.15

a) Preparação de

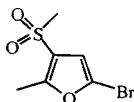


intermediário (35)

mCPBA (77%) (5,7 g) foi adicionado à uma mistura de 2-metil-3-(metiltio)furano (1,4 g, 0,011 mol) em clorofórmio (50 ml) em temperatura ambiente (ligeiramente exotérmica). A mistura reacional foi agitada durante

2 horas e em seguida lavada, com água e uma solução de NaOH (30%). A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 1,75 g do intermediário (35).

b) Preparação de

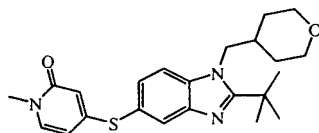


intermediário (36)

- O intermediário (35) (0,004 mol) foi agitado em DMF (7 ml). 1-Bromo-2,5-pirrolidinadiona (0,0048 mol) foi adicionado cuidadosamente durante um período de 2 minutos. A mistura reacional foi agitada durante uma hora. A mistura foi despejada em água e esta mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente evaporado, produzindo 1,00 g do intermediário (36).

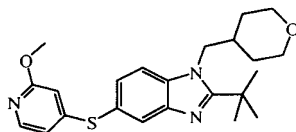
10 Exemplo A.16

Preparação de



intermediário (37)

e

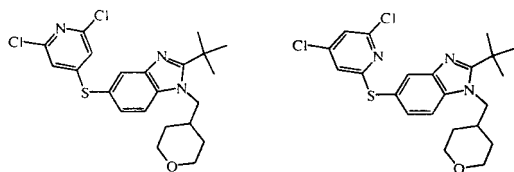


intermediário (38)

- Uma mistura do intermediário (26) (0,00116 mol) e hidreto de sódio em óleo mineral (60%) (0,0015 mol) em DMF (10 ml) foi agitada durante 30 minutos a 60°C. Em seguida, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente. Iodometano (0,0015 mol) foi adicionado, e a mistura reacional resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Acetato de etila (100 ml) foi adicionado. Água (100 ml) foi adicionada e o todo foi misturado. As camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa. Dois grupos de fração de produto foram coletados, e seu solvente foi evaporado, produzindo 0,36 g do intermediário (37) e 0,015 g do intermediário (38).

Exemplo A.17

Preparação de

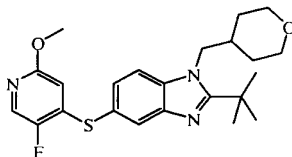


intermediário (39)

Uma mistura de 2,4,6-tricloropiridina (0,01034 mol), Cs_2CO_3 (3,3 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,130g) e Xantphos (0,163 g) em dioxano desgaseificado foi agitada. Uma solução do intermediário (9) (0,0047 mol) em dioxano foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida durante 20 horas a 100°C , em seguida, resfriada, filtrada, e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi dividido entre água e DCM. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente evaporado, produzindo o intermediário (39) como uma mistura de regio-isômeros.

10 Exemplo A.18

Preparação de



intermediário (40)

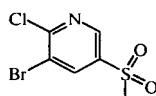
Todo o mecanismo foi estimulado com N_2 e secado por aquecimento. Reação sob fluxo de Ar.

O intermediário (8) (0,00187 mol) foi dissolvido em TFA desgaseificado (15 ml), em seguida, agitado durante 4 horas a 85°C . A mistura foi resfriada. O solvente foi evaporado em vácuo. O resíduo foi apreendido em tolueno desgaseificado. A camada orgânica foi separada, lavada com um solução de NaHCO_3 aquosa desgaseificada (2 x 50 ml), secada, filtrada, e o solvente foi evaporado em vácuo para produzir uma espuma amarela (*). Sob Ar, 4-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina (1,3 equiv.; 0,500 g) foi dissolvido em dioxano desgaseificado (10 ml). Cs_2CO_3 (0,914 g) foi adicionado para produzir suspensão (* *). Uma solução do óleo residual cru (*) em dioxano desgaseificado (10 ml) foi adicionada à suspensão (* *). Em seguida, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,029 g) e Xantphos (0,032 g) foram adicionados. A suspensão reacional marrom resultante foi agitada durante a noite a 100°C . A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido

em acetato de etila, em seguida, lavado com uma solução de NaHCO_3 aquosa, e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel. As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,5113 g do intermediário (40).

Exemplo A.19

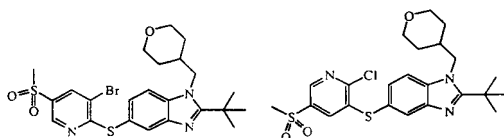
a) Preparação de



intermediário (139)

Uma mistura de NaHCO_3 (0,570 g) e sulfito de sódio (0,800 g) em água (15 ml) foi agitada. Uma solução de cloreto de 5-bromo-6-cloro-3-piridinasulfonila (0,005 mol) em THF (10 ml) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas a 75°C . Em seguida, a mistura foi resfriada a 30°C . Iodometano (1,4 ml) foi adicionado, e a mistura reacional resultante foi agitada durante a noite a 50°C , em seguida, resfriada, apreendida em acetato de etila, lavada com água, e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi mais uma vez extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO_4), filtradas, e o solvente foi evaporado, produzindo 1,400 g do intermediário (139).

b) Preparação de



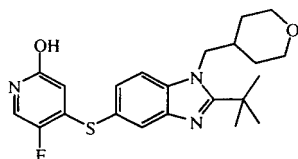
intermediário (41)

Cs_2CO_3 (0,00307 mol) foi adicionado ao intermediário (139) (0,003 mol) em dioxano (10 ml). A mistura foi desgaseificada ((3 x) vácuo, seguido por entrada de N_2). Uma solução desgaseificada do intermediário (9) (0,0023 mol) em dioxano (10 ml) foi adicionada. A mistura reacional foi mais uma vez desgaseificada. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,047 g) e Xantphos (0,060 g) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada durante a noite a 100°C . A mistura reacional foi resfriada. DCM (150 ml) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com água (150 ml). A camada aquosa foi extraída novamente com DCM (150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH_4HCO_3

(0,25% em água)/CH₃OH/CH₃CN). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,83 g do intermediário (41) como uma mistura de dois compostos.

Exemplo A.20

Preparação de

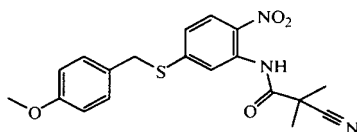


intermediário (42)

- 5 4-Bromo-5-fluoro-2(1H)-piridinona (0,0026 mol) foi dissolvido em dioxano desgaseificado (10 ml). Cs₂CO₃ (0,00325 mol) foi adicionado. Uma solução do intermediário (9) (0,002167 mol) em dioxano (10 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada. Xantphos (0,040 g) e Pd₂(dba)₃ (0,120 g) foram adicionados, e a mistura reacional resultante foi agitada durante 2 horas. O
- 10 solvente foi evaporado em vácuo. O resíduo foi dividido entre clorofórmio (100 ml) e água (2 x 75 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (75 ml), secada (Na₂SO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado (bomba à vácuo). O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: acetato de etila/CH₃OH 9/1). As frações de produto foram
- 15 coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,474 g do intermediário (42).

Exemplo A.21

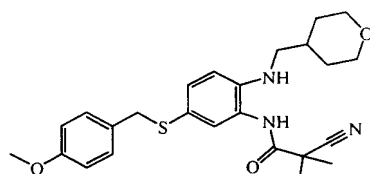
a) Preparação de



intermediário (49)

- Reação sob fluxo de nitrogênio. Tricloreto fosfórico (21 ml) foi adicionado gota a gota à uma mistura a 0°C do intermediário (1) (0,13 mol) e
- 20 ácido 2-ciano-2-metil-propanóico (0,17 mol) em piridina (600 ml) ao mesmo tempo que agitando vigorosamente a 0°C. A mistura reacional foi permitida aquecer até a temperatura ambiente. Água (1500 ml) foi adicionada. Esta mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 44 g do
- 25 intermediário (49).

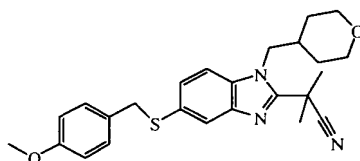
b) Preparação de



intermediário (50)

Uma mistura do intermediário (49) (0,010 mol) em THF (100 ml) foi hidrogenada em temperatura ambiente com uma mistura de paládio de carbono ativado (10%) e pentóxido de vanádio (0,5%) (5 g) como um catalisador na presença de um tiofeno em solução de DIPE (4%) (1 ml). Depois da captação de hidrogênio (3 equivalentes), o catalisador foi filtrado, e o filtrado foi diluído com metanol (300 ml). Ácido acético (2 ml) e em seguida, tetraidro-2H-piran-4-carboxaldeído (0,015 mol) foram adicionados à mistura. Nitrogênio foi borbulhado através da mistura reacional durante 10 minutos. Cianotrihidroborato de sódio (400 mg) foi adicionado à mistura reacional. O solvente da mistura reacional foi evaporado a 1/3 de volume original. DCM (700 ml) e água (500 ml) foram adicionados ao concentrado. Depois da extração, a camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 4,5 g do intermediário (50).

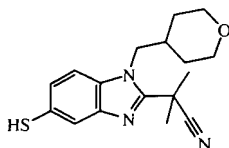
c) Preparação de



intermediário (51)

O intermediário (50) (0,0066 mol) em ácido acético (15 ml) foi aquecido em um microondas a 160°C durante 10 minutos. O solvente foi evaporado. A reação foi realizada 8 vezes). Todos os resíduos foram combinados e em seguida, apreendidos em DCM. Esta mistura foi lavada com H₂O/NaHCO₃. Depois da extração, a camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna combiflash em sílica gel (eluente: DCM/CH₃OH de 100/0 a 98/2). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 10,5 g do intermediário (51).

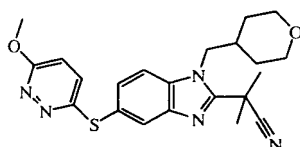
d) Preparação de



intermediário (52)

O intermediário (51) (0,0023 mol) em TFA (10 ml) foi aquecido em um microondas a 150°C durante 15 minutos. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em acetato de etila e água e em seguida, neutralizado com NaHCO₃. Depois da extração, a camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. Este procedimento foi repetido outras 2 vezes, resultando em um resíduo combinado, produzindo 3 g do intermediário (52).

e) Preparação de

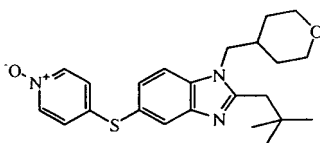


intermediário (53)

Primeiro, Pd₂(dba)₃ (200 mg), em seguida, Xantphos (130 mg) e finalmente Cs₂CO₃ (0,003 mol) foram adicionados à uma mistura de 3-cloro-6-metoxipiridazina (0,007 mol) em dioxano (10 ml) em um tubo selado e desgaseificados. O intermediário (52) (0,0023 mol; teórico, cru) foi adicionado e novamente a mistura reacional foi desgaseificada com N₂. A mistura reacional foi agitada durante 2 horas a 100°C. A mistura reacional foi resfriada e em seguida, filtrada. O solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna combiflash em sílica gel (eluente: DCM/CH₃OH de 100/0 a 99/1). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,310 g do intermediário (53).

Exemplo A.22

Preparação de

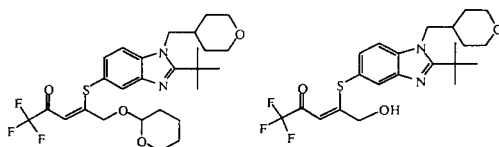


intermediário (57)

N-Óxido de 4-cloropiridina (0,010 mol) e carbonato de cério (0,008) foi adicionado à uma mistura do intermediário (14) (0,0042 mol) em dioxano (50 ml). A mistura reacional foi desgaseificada com nitrogênio e agitada em refluxo durante 4 horas. A mistura reacional foi filtrada em dicálio. O solvente do filtrado foi evaporado e o resíduo foi secado, produzindo 3 g do intermediário (57).

Exemplo A.23

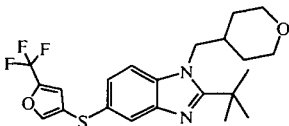
a) Preparação de



intermediário (72)

Reação sob atmosfera de argônio inerte. O intermediário (8) (0,5 g, 0,00117 mol) foi dissolvido em TFA (98%) (10 ml), e a mistura foi aquecida durante a noite a 80°C. A solução marrom resultante foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi apreendido em tolueno desgaseificado. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ (saturado), secada (Na₂SO₄), e o solvente foi evaporado para produzir um óleo amarelo grosso. Este óleo foi dissolvido em THF (5 ml) e esta mistura foi adicionada gota a gota a uma solução de 1,1,1-trifluoro-5-[(tetraidro-2H-piran-2-il)oxi]-3-pentin-2-ona (0,333 g, 1,2 eq) em THF (5 ml). A mistura amarela foi em seguida agitada, durante 2 horas em temperatura ambiente e em seguida, primeiro PPTS (0,03 g, 0,1 eq) e em seguida, etanol (10 ml) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente e uma quantidade adicional de PPTS (0,4 eq) foi adicionada. A mistura foi aquecida durante 3 horas a 60°C. Em seguida, o solvente foi evaporado, e o resíduo foi apreendido em clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ (saturado), água e salmoura, secada (Na₂SO₄), e o solvente foi evaporado, produzindo uma espuma marrom. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: acetato de etila/hexano 3/2). As frações desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,16 g do intermediário (72) como mistura de dois produtos.

b) Preparação de



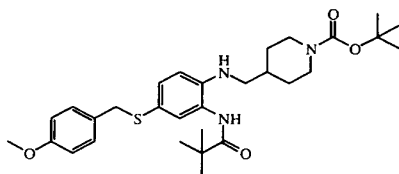
intermediário (73)

O intermediário (72) (0,123 g; cru) foi dissolvido em DCM (4 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. Uma solução de ácido bromídrico (33%) em ácido acético glacial foi adicionada gota a gota (a mistura amarela tornou-se ligeiramente marrom). Em seguida, a mistura reacional foi mantida em 0°C durante 2 horas e em seguida, a mistura foi extinguida com NaHCO₃ (satu-

rado). O produto cru foi extraído com DCM. A camada orgânica separada foi lavada com água e salmoura, secada (Na_2SO_4), e o solvente foi evaporado para produzir uma espuma marrom. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: hexano/etila acetato 1/1). As frações desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,044 g do intermediário (73).

Exemplo A.24

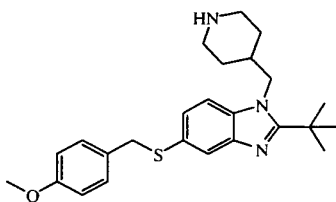
a) Preparação de



intermediário (59)

Em uma mistura do intermediário (3) (0,0290 mol) em ácido acético (250 ml) foi adicionado ácido 4-formil-1-piperidinecarboxílico, éster de 1,1-dimetiletila (0,0468 mol), ácido acético (2 ml) e isopropóxido de titânio (IV) (4:1) (3 g). A mistura reacional foi agitada durante 20 minutos. Em seguida, cianotriidrobórato de sódio (0,03 mol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante 2 horas. Água foi adicionada à mistura reacional. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada, produzindo 120 g do intermediário (59).

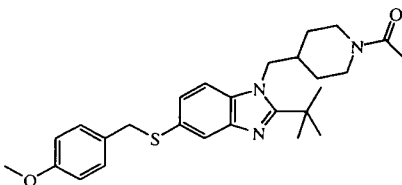
b) Preparação de



intermediário (60)

Uma mistura do intermediário (59) (0,071 mol), ácido acético (800 ml) e ácido clorídrico (40 ml) foi agitada em refluxo durante a noite. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi apreendido em DCM e água. Em seguida, a mistura foi neutralizada com NaHCO_3 . A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada. O resíduo foi utilizado como tal na próxima reação, produzindo 35 g do intermediário (60).

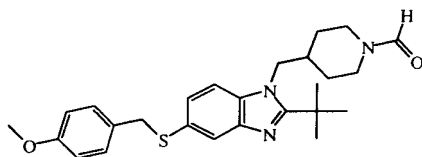
c-1) Preparação de



intermediário (61)

Uma mistura do intermediário (60) (0,071 mol), ácido acético, 1,1'-anidrido (0,14 mol) e DCM (700 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Uma solução de NaHCO_3 aquosa foi adicionada, e a mistura foi agitada durante 1 hora para destruir o ácido acético em excesso, 1,1'-anidrido. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada. O resíduo foi utilizado como tal na próxima reação, produzindo 35 g do intermediário (61).

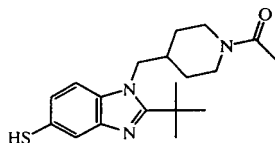
c-2) Preparação de



intermediário (65)

Uma mistura do intermediário (60) (0,026 mol) em ácido fórmico, metil éster (300 ml), foi agitada e refluxada durante a noite. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. Tolueno foi adicionado e azeotropado no evaporador giratório, produzindo 12 g do intermediário (65).

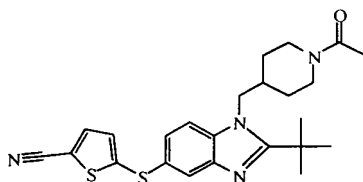
d) Preparação de



intermediário (62)

Uma mistura do intermediário (61) (0,01 mol) e TFA (40 ml) foi agitada no microondas a 100°C durante 25 minutos. A mistura reacional foi resfriada. O solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em acetato de etila e em seguida, lavado com uma solução de água / NaHCO_3 . A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada. O resíduo cru foi utilizado na próxima etapa, produzindo 4,7 g do intermediário (62).

e-1) Preparação de

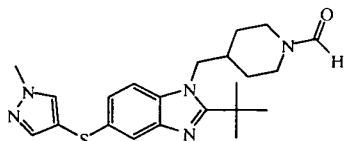


intermediário (63)

Atmosfera de N_2 . Uma mistura do intermediário (62) (0,0021 mol), 5-bromo-2-tiofeno-carbonitrilo (0,004 mol), Xantphos (0,1g) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 g) em 1,4 dioxano (20 ml) foi desgaseificada. DIPE foi adicionado, e a mistura reacional foi novamente desgaseificada. A mistura reacional foi agitada a $80-90^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Depois de resfriar, a mistura reacional foi

filtrada em dicalito. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado em sílica gel utilizando-se DCM/CH₃OH (7N de NH₃) (de 100% a 99/1) como eluente. As frações de produto foram coletadas e evaporadas até a secura. O resíduo foi utilizado como tal na próxima reação, produzindo 0,45 g do intermediário (63).

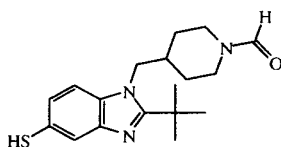
e-2) Preparação de



intermediário (64)

Atmosfera de N₂. Uma mistura do intermediário (62) (0,004 mol), 4-iodo-1-metil-1H-pirazol (0,0035 mol), 1,4-dioxano (25 ml) e Cs₂CO₃ (1,6 g) em Xantphos (0,1 g) foi desgaseificada. Pd₂(dba)₃ (0,13g) foi adicionado, e a mistura reacional foi novamente desgaseificada. A mistura reacional foi agitada a 80-90°C durante 2 horas. Depois de resfriar, a mistura reacional foi filtrada em dicalito. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado em sílica gel utilizando-se DCM/CH₃OH (de 100% a 96/4) como eluente. As frações de produto foram coletadas e evaporadas até a secura. O resíduo foi utilizado como tal na próxima reação, produzindo 0,14 g do intermediário (64).

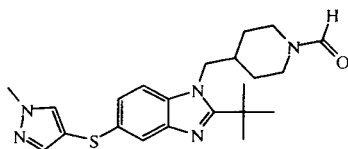
f) Preparação de



intermediário (66)

Uma mistura do intermediário (65) (0,00155 mol) em TFA (18 ml) foi agitada a 100°C durante 25 minutos em um forno de microondas. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo foi dividido entre uma solução de NaHCO₃ aquosa e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo ± 0,7 g do intermediário (66).

g) Preparação de



intermediário (67)

Em uma mistura de 4-iodo-1-metil-1H-pirazol (0,003 mol) e

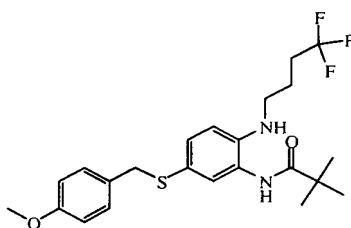
Cs₂CO₃ (1 g) foram adicionados 10 ml de dioxano. A mistura foi desgaseificada aplicando-se atmosfera de N₂ alternada e vácuo. O intermediário (66) (0,0022 mol) foi adicionado em 10 ml de dioxano, e desgaseificado como acima. Pd₂(dba)₃ (0,1 g) e Xantphos (0,13 g) foram adicionados, desgaseifi-

5 cados novamente, e a mistura reacional foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de N₂ a 100°C. A mistura reacional foi resfriada, 150 ml de água adicionados, e extraída 2 vezes com 150 ml de DCM. A camada orgânica combinada foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por HPLC (método A de HPLC). O resíduo foi cristalizado a partir de DI-

10 PE, produzindo 0,195 g do intermediário (67).

Exemplo A.25

a) Preparação de

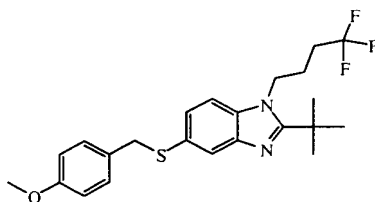


intermediário (68)

Uma mistura do intermediário (3) (0,03 mol) e ácido acético (5,2 ml) em DCM (500 ml) foi agitada em temperatura ambiente sob borbulhamento de N₂. 4,4,4-Trifluorobutanal foi adicionado. Depois de 15 minutos,

15 NaBH₃(CN) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante outra hora. Água foi adicionada, e a mistura reacional foi extraída. As camadas orgânicas separadas foram coletadas, secadas (MgSO₄), filtradas, e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi suspenso em DIPE, produzindo o intermediário (68).

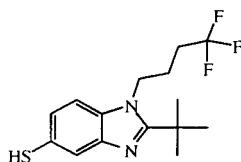
b) Preparação de



intermediário (69)

20 O intermediário (68) (0,04 mol) foi dissolvido em ácido acético (100 ml). A mistura reacional foi agitada e refluxada durante a noite, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi extraído (DCM/NaHCO₃), secado, filtrado, e o solvente foi evaporado. O concentrado foi suspenso em DIPE, e o precipitado foi filtrado e secado, produzindo o intermediário (69).

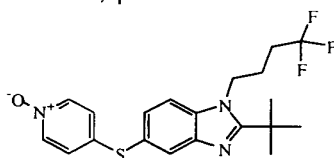
c) Preparação de



intermediário (70)

A reação foi realizada no microondas. O intermediário (69) foi dissolvido em TFA. A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos a 100°C (deixado 10% de material de partida). A mistura foi agitada novamente durante 30 minutos a 100°C. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi extraído (acetato de etila/ NaHCO_3), secado (MgSO_4), filtrado e evaporado. O concentrado foi utilizado cru, produzindo o intermediário (70).

d) Preparação de



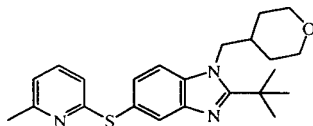
intermediário

(71)

Uma mistura de 4-cloropiridina, 1-óxido (0,0025 mol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (quantidade catalítica), Xantphos (quantidade catalítica) e Cs_2CO_3 (0,973 g) em dioxano (5ml) foi desgaseificada aplicando-se atmosfera de N_2 alternada e vácuo. O intermediário (70) (0,0023 mol) em dioxano (15ml) foi adicionado sob atmosfera de N_2 . A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 2 horas. A mistura foi extraída ($\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$), secada, filtrada e evaporada. O resíduo foi utilizado cru, produzindo o intermediário (71).

Exemplo A.26

a) Preparação de

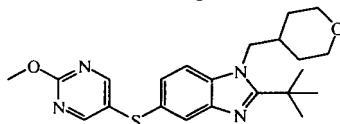


intermediário (74)

Os recipientes de reação tornaram-se inertes com N_2 . Uma mistura do intermediário (8) (0,002355 mol) em TFA (14 ml) foi aquecida em refluxo durante a noite. O solvente foi evaporado. Solução aquosa saturada de NaHCO_3 desgaseificada (50 ml) e tolueno desgaseificado (80 ml) foram adicionados ao resíduo. As camadas foram separadas em camada orgânica OL1 e em camada aquosa AL1. AL1 foi re-extraída 3 vezes com tolueno (40 ml) para obter 3 camadas orgânicas separadas OL2, OL3 e OL4. OL1, OL2, OL3 e OL4 foram combinadas e secadas (Na_2SO_4), filtradas, e o solvente foi evaporado (vácuo, 1 hora) para obter o resíduo A. Os recipientes de reação

tornaram-se inertes com N_2 . Cs_2CO_3 (0,00471 mol; secado em vácuo) foi adicionado a uma solução de 2-cloro-6-metilpiridina (0,003062 mol) dissolvida em DMSO (14 ml) para obter a mistura A. Em seguida, o resíduo A em DMSO (14 ml) foi adicionado à mistura A. A mistura reacional foi desgaseificada durante 15 minutos e em seguida, refluxada durante 150 minutos. Acetato de etila foi adicionado ao resíduo. Esta mistura foi lavada 4 vezes com água (125 ml) e 1 vez com NaCl (100 ml). A camada orgânica separada foi secada (Na_2SO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: acetato de etila/hexano 50/50 e 60/40). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,097 g do intermediário (74).

b) Preparação de



intermediário (75)

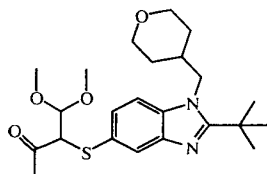
Os recipientes de reação tornaram-se inertes com N_2 . Uma mistura do intermediário (8) (0,002355 mol) em TFA (14 ml) foi agitada em refluxo durante a noite. O solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em tolueno desgaseificado (80 ml) e em solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ desgaseificada (50 ml). As camadas foram separadas na camada orgânica OL1 e na camada aquosa AL1. AL1 foi re-extraída 3 vezes com tolueno (40 ml) para obter 3 camadas orgânicas separadas OL2, OL3 e OL4. OL1, OL2, OL3 e OL4 e foram combinadas e secadas (Na_2SO_4), filtradas, e o solvente foi evaporado (vácuo, 1 hora) para obter o resíduo A.

Os recipientes de reação tornaram-se inertes com N_2 . Cs_2CO_3 (0,002037 mol; secado em vácuo) foi adicionado a uma suspensão de 5-bromo-2-metoxipirimidina (0,003062 mol) em dioxano desgaseificado (14 ml) para obter a mistura A. Em seguida, o resíduo A em dioxano desgaseificado (14 ml) foi adicionado à mistura A. Finalmente, $Pd_2(dba)_3$ (0,036 g), Xantphos (0,079 g) e em seguida, fluoreto de potássio (0,000479 mol) foram adicionados, e a mistura reacional foi desgaseificada durante 15 minutos. A mistura reacional foi agitada em refluxo durante 19 horas. O solvente foi evaporado. Clorofórmio foi adicionado ao resíduo. A mistura foi lavada 2 vezes com água e em seguida, 1 vez com solução aquosa saturada de Na-

Cl. A camada orgânica separada foi secada (Na_2SO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: acetato de etila/hexano 50/50 e 60/40). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,255 g de intermediário (75).

Exemplo A.27

a) Preparação de



intermediário (79)

Reação sob condições secas e atmosfera de N_2 inerte. Uma mistura do intermediário (8) (1,5 g, 0,003553 mol) em TFA (20 ml) foi refluxada durante a noite. A mistura reacional foi evaporada e um procedimento da extração foi feito com NaHCO_3 (solução saturada desgaseificada) e tolueno (4 x, desgaseificada). A camada orgânica separada foi secada (Na_2SO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo resíduo (1). O resíduo (1) foi dividido em 2 partes e cada parte também foi tratada de um modo diferente.

15 Reação A:

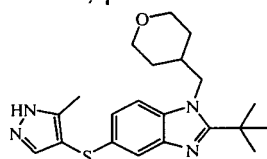
A primeira parte do resíduo (1) foi reagida com 3-bromo-4,4-dimetóxi-2-butanona (0,450 g) em DMF (8 ml; seca) a 0°C . Hidreto de sódio (60%) (0,051 g) foi adicionado. A mistura foi reagida durante 30 minutos a 0°C , e em seguida, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente.

20 Reação B: A segunda parte do resíduo (1) foi dissolvida em DMF (3 ml; seca). Uma suspensão de hidreto de sódio (60%) (0,051 g) em DMF (2 ml; seca) foi adicionada à solução a 0°C . A mistura foi reagida durante 30 minutos a 0°C , e subsequente uma solução de 3-bromo-4,4-dimetóxi-2-butanona (0,450 g) em DMF (3 ml; seca) foi adicionada. A mistura reacional
25 foi reagida durante 15 minutos a 0°C e em seguida aquecida, até a temperatura ambiente.

Ambas as misturas de reação A e B foram extraídas com acetato de etila, NaHCO_3 (solução saturada) e água. A camada orgânica separada foi secada (Na_2SO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado, para produzir 0,76 g de

produto cru a partir da reação A e 0,74 g de produto cru a partir da reação B. Ambos os produtos crus da reação A e reação B foram combinados e purificados por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: acetato de etila/hexano primeiro 1/1, em seguida, 7/3). As frações desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário (79).

b) Preparação de

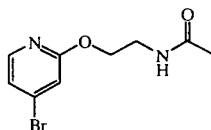


intermediário (80)

Diidrocloreto de hidrazina (0,181 g, 0,001728 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário (79) (0,075 g, 0,000173 mol) e etanol (4,5 ml) em um tubo selado, e a mistura reacional foi aquecida a 70-80°C. Subseqüentemente, a mistura foi evaporada e uma extração foi feita com clorofórmio, NaHCO₃ (solução saturada) e água. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,075 g do produto cru. O cru foi purificado por HPLC preparativa, produzindo 0,057 g do intermediário (80).

Exemplo A.28

Preparação de

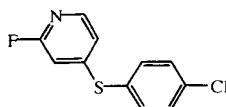


intermediário (84)

Uma mistura de N-(2-hidroxietil)acetamida (1 g), dioxano (10 ml) e hidreto de sódio (60%) (0,46 g.) foi agitada durante 30 minutos a 60°C. A mistura reacional foi resfriada. 4-Bromo-2-fluoropiridina (1 g) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante 90 minutos a 110°C. A mistura reacional foi derramada em 100 ml de NH₄Cl aq. sat.. O precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com água e secado em vácuo, produzindo 1,16 g do intermediário (84).

Exemplo A.29

a) Preparação de

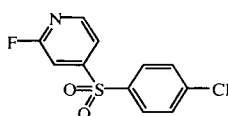


intermediário (85)

Uma mistura de 4-bromo-2-fluoropiridina (1,1 equiv.), Pd₂(dba)₃ (1,7 g), Xantphos (2,2 g) e Cs₂CO₃ (33 g) em dioxano (q.s.) foi desgaseifica-

da. Uma mistura de 4-clorobenzenotiol (0,062 mol) em dioxano (q.s.) foi adicionada. A mistura reacional foi agitada durante a noite a 100°C sob atmosfera de N₂. A mistura foi filtrada, e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi dividido entre DCM e água. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (eluente: hexano/DCM 60/40). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário (85).

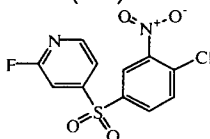
b) Preparação de



intermediário (86)

Ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (20 g) foi adicionado à uma mistura do intermediário (85) (0,042 mol) em clorofórmio. A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. Esta mistura foi dividida entre DCM e uma solução de NaOH aquosa (2 x). A camada orgânica foi separada, em seguida, filtrada através de Extrelut. O solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi agitado em DIPE, filtrado e secado, produzindo o intermediário (86).

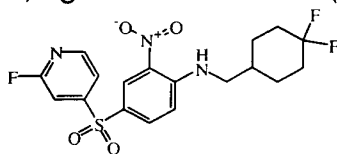
c) Preparação de



intermediário (87)

Uma mistura do intermediário (86) (0,011 mol) em ácido sulfúrico (conc.) (35 ml) foi agitada e resfriada a 0°C. Uma mistura de ácido sulfúrico (conc.) e ácido nítrico (conc.) (1/1) (5,6 ml) foi adicionada gota a gota a 0°C. A mistura reacional resultante foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente, em seguida, despejada em gelo-água. Esta mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente evaporado. O resíduo foi suspenso em DIPE, filtrado e secado (vácuo, 40°C), produzindo 1,7 g do intermediário (87).

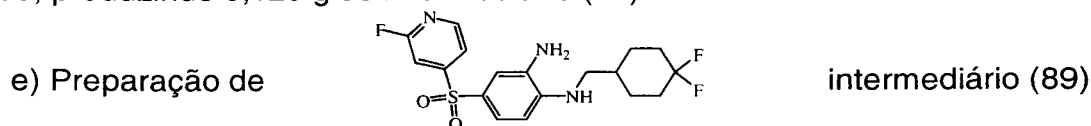
d) Preparação de



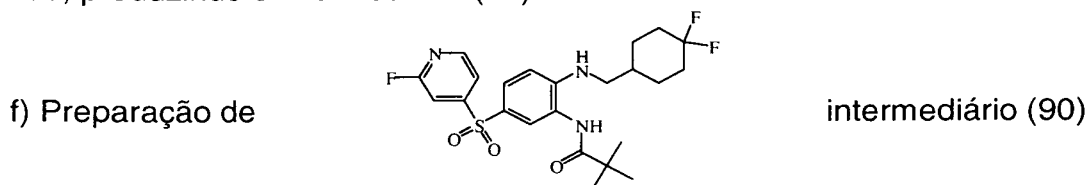
intermediário (88)

4,4-Difluoro-cicloexanometanamina, trifluoroacetato (2 equiv

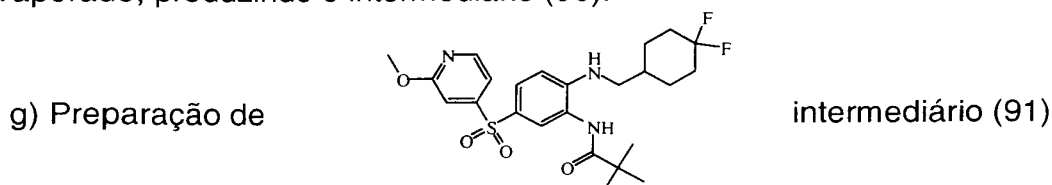
cru.) em um pouco de DMSO, foi adicionado à uma mistura do intermediário (87) (0,0025 mol, 0,800 g) e N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,834 ml) em DMSO (50 ml). A mistura foi agitada durante 24 horas a 50°C. Água foi adicionada. Esta mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com (NH₄OAc 0,5% em água/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN). As frações puras foram coletadas. O solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi extraído. A camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente evaporado, produzindo 0,129 g do intermediário (88).



Uma mistura do intermediário (88) (0,13 g, 0,0003 mol) em metanol (50 ml) foi hidrogenada com uma mistura de platina em carbono ativado (5%) e pentóxido de vanádio (0,5%) (0,1 g) como um catalisador de catalisador na presença de uma solução de tiofeno (0,1 ml). Depois da captação de hidrogênio (3 equivalentes), o catalisador foi filtrado, e o filtrado foi evaporado, produzindo o intermediário (89).



O intermediário (89) (0,00024 mol, cru) foi dissolvido em uma mistura de DCM (5 ml) e trietilamina (0,040 ml). Cloreto de 2,2-dimetilpropanoíla (0,035 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. Esta mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica separada foi lavada com água, secada, filtrada, e o solvente evaporado, produzindo o intermediário (90).

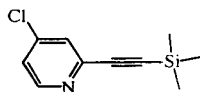


Uma mistura do intermediário (90) (0,00024 mol, cru) em meta-

nol (3 ml) foi tratada com hidróxido de sódio (50%) (7 gotas). A mistura reacional foi aquecida no forno de microondas durante 20 minutos a 70°C. O solvente foi evaporado, produzindo o intermediário (91).

Exemplo A.30

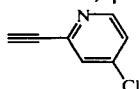
um-1) Preparação de



intermediário (93)

5 2-Bromo-4-cloropiridina (0,0025 mol, 0,5 g), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (0,055 g, 0,03 equiv.) e iodeto de cobre (0,015 g, 0,03 equiv.) foram combinados sob fluxo de N₂. Trietilamina (6 ml) e etiniltrimetilsilano (0,407 ml, 1,1 equiv.) foram adicionados a 40°C. A mistura foi agitada durante a noite a 40°C. A reação foi extinguida adicionando água. A mistura foi dividida entre DCM e água. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário (93).

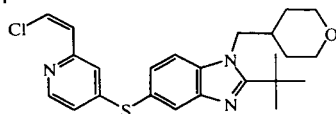
um-2) Preparação de



intermediário (94)

O intermediário (93) (0,0025 mol) foi adicionado à uma mistura de hidróxido de potássio (0,005 mol, 0,280 g) e metanol (4,25 ml) em DCM (2,25 ml). A mistura reacional foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A reação foi extinguida com água e subsequente extraída com DCM. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente evaporado, produzindo o intermediário (94).

b) Preparação de

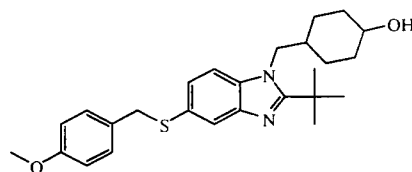


intermediário (95)

Uma mistura do intermediário (94) (0,0025 mol, cru), Pd₂(dba)₃ (0,063 g, 0,03 equiv.), Xantphos (0,079 g, 0,06 equiv.) e Cs₂CO₃ (1,2 g, 1,5 equiv.) em 1,4-dioxano (20 ml) foi desgaseificada. O intermediário (9) (0,0023 mol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante a noite a 100°C. A mistura foi resfriada e filtrada. O filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em DCM, e esta mistura foi extraída com água. A camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário (95).

Exemplo A.31

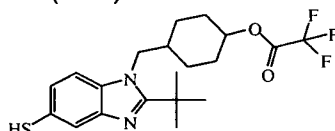
a) Preparação de



intermediário (107)

Uma mistura do intermediário (106) (0,02 mol), NaBH₄ (0,28 g) e (100 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM e lavado com água. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada, produzindo 0,6 g do intermediário (107).

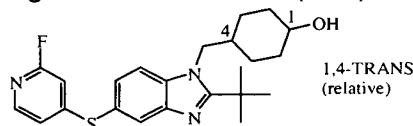
b) Preparação de



intermediário (108)

O intermediário (107) (0,0013 mol) e TFA (10 ml) foi agitado no microondas a 100°C durante 25 minutos. A mistura reacional foi resfriada. O solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em acetato de etila e em seguida, lavado com solução de água / NaHCO₃. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo cru foi utilizado na próxima etapa, produzindo 0,6 g do intermediário (108).

c) Preparação de



intermediário (109)

LEGENDA DA FIGURA:

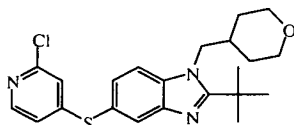
- relativo

Atmosfera de N₂. Uma mistura do intermediário (108) (0,007 mol), 4-bromo-2-fluoropiridina (0,01 mol), Xantphos (0,15 g) e Pd₂(dba)₃ (0,2 g) em dioxano (50 ml) foi desgaseificada. Cs₂CO₃ (3,3 g) foi adicionado, e a mistura reacional foi novamente desgaseificada. A mistura reacional foi agitada a 90°C durante 1 hora. A mistura reacional foi filtrada em dicalito. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi apreendido em DCM e lavado com água. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado no sistema combiflash (sílica gel de fase normal) utilizando DCM / CH₃OH (100% a 96%/4%) como eluente. As frações de produto foram coletadas e evaporadas, produzindo um resíduo (1,8 g, mistura de

CIS/TRANS 13/80). Uma parte deste resíduo (0,35 g) foi purificada por HPLC (método C de HPLC) para separar os CIS/TRANS isômeros. As frações de produto desejado (apenas o TRANS isômero foi utilizado na próxima etapa de reação) foram coletadas e evaporadas até a secura completa, produzindo 0,14 g do intermediário (109) (1,4-trans isômero (puro)).

Exemplo A.32

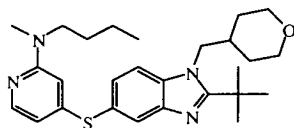
a) Preparação de



intermediário (113)

Atmosfera de N_2 . Uma mistura do intermediário (9) (0,014 mol), 4-bromo-2-cloropiridina (0,015 mol), Xantphos (0,42 g) e $Pd_2(dba)_3$ (0,6g) em dioxano (100 ml) foi desgaseificada. CS_2CO_3 foi adicionado, e a mistura reacional foi novamente desgaseificada. A mistura reacional foi agitada a 80-90°C durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada e filtrada em dicalito. O filtrado foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE e um pouco de 2-propanol. O sólido foi filtrado, lavado e secado, produzindo 3,5 g do intermediário (113).

b) Preparação de

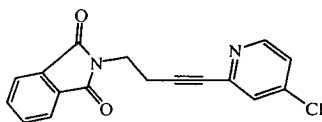


intermediário (114)

Uma mistura do intermediário (113) (0,0005 mol) e *N*-metil-1-butanamina (10 ml) foi agitada no microondas durante 12 horas a 150°C. O excesso de *N*-metil-1-butanamina foi removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando-se DCM / MeOH: NH_3 (100% a 98%/2%) como eluente. As frações de produto foram coletadas e evaporadas. O resíduo foi utilizado como tal na próxima reação, produzindo 0,125 g do intermediário (114).

Exemplo A.33

a) Preparação de

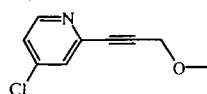


intermediário (115)

Reação sob corrente de N_2 . Et_3N (2,5 ml) e em seguida, 2-(3-butin-1-il)-1*H*-Isoindol-1,3(2*H*)-diona (0,0011 mol) foram adicionados a 40°C

à uma mistura de 2-bromo-4-cloropiridina (0,001 mol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (0,022 g) e iodeto de cobre (0,006 g), e agitados durante 10 horas a 40°C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre DCM e água. A mistura foi filtrada em Isolute, e o solvente do filtrado foi evaporado.

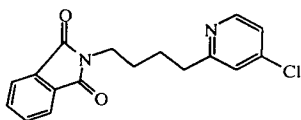
- 5 O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente: DCM). As frações de produto desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi suspenso em DIPE e o precipitado foi filtrado, produzindo 0,200 g do intermediário (115).



intermediário
(128)

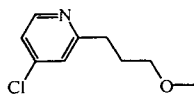
- 10 O intermediário (128) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (115) a partir de 2,4-dicloropiridina e 3-metóxi-1-propina.

b) Preparação de



intermediário (116)

- Uma mistura do intermediário (115) (0,0026 mol) em metanol (50 ml) foi hidrogenada com um catalisador platina em carbono ativado (5%) e um tiofeno (4%) em solução de DIPE na presença de trietilamina.
- 15 Depois da captação de hidrogênio (2 equiv.) o catalisador foi filtrado, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,5 g do intermediário (116).

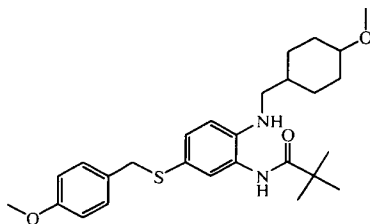


intermediário (129)

O intermediário (129) foi preparado em um procedimento similar como o intermediário (116) a partir do intermediário (128). Nenhuma trietilamina foi utilizada no procedimento para o intermediário (129).

20 Exemplo A.34

a) Preparação de



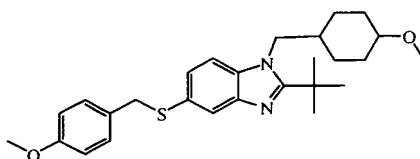
intermediário (130)

Esta reação foi realizada duas vezes.

Uma mistura de 4-metoxiciclohexanocarboxaldeído (0,0063 mol) e intermediário (3) (0,0042 mol) foi dissolvida em etanol com 1 equiv. de hidrogênio. Depois da captação de hidrogênio, a mistura reacional foi evaporada.

5 A segunda vez, a reação foi realizada com menos intermediário (3) (1,23g). A mistura reacional foi extraída (DCM/água). As camadas orgânicas coletadas foram secadas, filtradas e evaporadas. Ambos os resíduos foram reunidos e purificados por HPLC (método A de HPLC). As frações desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário (30).

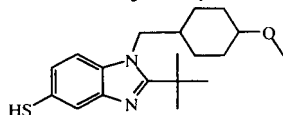
b) Preparação de



intermediário (131)

Uma solução do intermediário (130) (0,042 mol) em ácido acético (q.s.) e 1 gota de ácido clorídrico, foi aquecida em microondas a 150°C durante 40 minutos. Mais um pouco de material de partida foi deixado. O resíduo foi novamente aquecido durante 25 minutos a 150°C. O solvente foi evaporado e o resíduo foi extraído (DCM/água). As camadas orgânicas foram coletadas, secadas (MgSO₄), filtradas e evaporadas. O resíduo cru foi utilizado como tal na próxima reação, produzindo o intermediário (131).

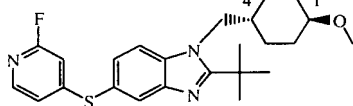
c) Preparação de



intermediário (132)

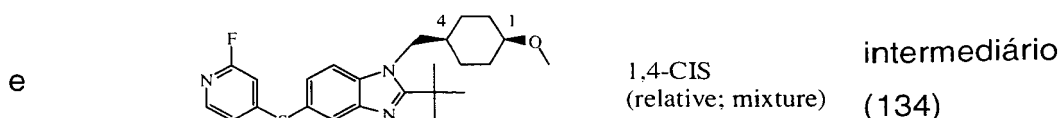
O intermediário (31) (0,0042 mol) foi dissolvido em TFA (15 ml). A mistura reacional foi agitada em microondas a 100°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi evaporada. O resíduo foi extraído duas vezes (acetato de etila/NaHCO₃). As camadas orgânicas coletadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e evaporadas. O resíduo cru foi utilizado como tal na próxima reação, produzindo o intermediário (132).

d) Preparação de



1,4-trans
(relative; mixture)

intermediário
(133)



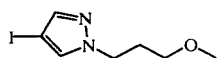
LEGENDA DA FIGURA:

- relativo
- mistura

Uma mistura de 4-bromo-2-fluoropiridina (0,635 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (quantidade catalítica), Xantphos (quantidade catalítica) e Cs_2CO_3 (1,5 g) em 1,4-dioxano (5 ml) foi desgaseificada aplicando-se atmosfera de N_2 alternada e vácuo. O intermediário (132) em 1,4-dioxano (15ml) foi adicionado sob atmosfera de N_2 . A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada. Depois da extração (DCM/água), as camadas orgânicas coletadas foram secadas (MgSO_4), filtradas, e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC (método A de HPLC). Dois grupos de fração de produto foram coletados, e seus solventes foram evaporados, produzindo o intermediário (133) (trans; relativo; mistura) e intermediário (134) (cis; relativo; mistura).

Exemplo A.35

Preparação de



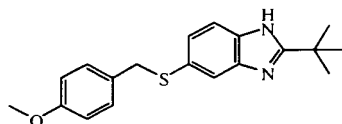
Intermediário (135)

Reação sob uma atmosfera de Ar inerte. Hidreto de sódio (60%) (1,81 g, 1,1 equiv.) foi suspenso em DMF (60 ml), e a suspensão foi resfriada a 0°C . Uma solução de 4-iodo-1H-pirazol (8 g, 0,04124 mol) em DMF (20 ml) foi adicionada lentamente à suspensão resfriada, e a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos a 0°C e em seguida, em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi resfriada novamente a 0°C , e iodeto de potássio (6,8 g, 1 equiv.) foi adicionado, seguido pela adição gota a gota de 1-bromo-3-metoxipropano (9,47 g). A suspensão branca foi agitada durante 30 minutos a 0°C e em seguida, em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi resfriada novamente a 0°C e foi em seguida extinguida com água. A mistura foi diluída com acetato de etila, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado em vácuo (óleo amarelo pálido). Este resíduo oleoso foi purificado por cromatografia de coluna em

sílica gel (eluente: hexano/etila acetato 3/1). As frações desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 9,064 g do intermediário (135).

Exemplo A.36

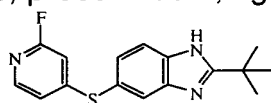
a) Preparação de



intermediário (136)

5 Uma mistura do intermediário (3) (0,05 mol) em ácido acético (400 ml) foi agitada e refluxada durante 3 horas. A mistura reacional foi resfriada e em seguida, o solvente foi evaporado. O resíduo foi extraído em DCM/água. A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 6,5 g do intermediário (136).

b) Preparação de

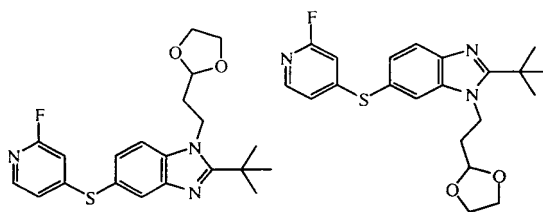


intermediário (137)

10 Reação sob atmosfera de Ar inerte.

O intermediário (136) (1 g, 0,00306 mol) foi dissolvido em TFA (15 ml). A solução foi agitada durante a noite a 100°C . A mistura foi resfriada, e a mistura preto intenso foi concentrada em vácuo. O resíduo foi apreendido em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 (saturado), água e salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado (resíduo verde). Este sólido verde foi dissolvido em dioxano (15 ml) sob uma atmosfera inerte de Ar. 4-Bromo-2-fluoropiridina (0,00306 mol), Cs_2CO_3 (1,5 g, 1,5 equiv.), Xantphos (0,09 g) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,08 g) foram adicionados. A reação foi desgaseificada durante 15 minutos e foi em seguida, aquecida durante 30 minutos a 80°C . A mistura resfriada foi concentrada em vácuo, e o óleo marrom espesso resultante foi apreendido em clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 (saturado), água e salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado para produzir um sólido marrom. Este sólido foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: hexano/etila acetato 1/1). As frações desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,642 g do intermediário (137).

c) Preparação de



intermediário
(138)

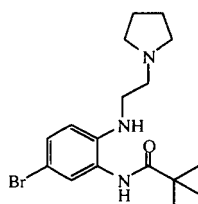
= mistura de isô-
meros

Reação sob atmosfera de Ar inerte.

O intermediário (137) (0,645 g, 0,00214 mol) foi dissolvido em DMF. 2-(2-Bromoetil)-1,3-dioxolano (0,002354 mol) foi adicionado e subseqüentemente iodeto de potássio (0,002354 mol) foi adicionado. A mistura marrom foi resfriada a 0°C e hidreto de sódio (60%) (0,129 g, 1,5 equiv.) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional marrom foi agitada durante 30 minutos a 0°C, e em seguida, em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi extinguida com água e o produto cru foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica separada foi lavada com água e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado, para produzir um sólido verde pálido. Este sólido foi apreendido em acetato de etila, e hexano foi adicionado. O precipitado (material de partida) foi filtrado e lavado com hexano. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi preparado novamente, e uma segunda quantidade de precipitado foi filtrada (material de partida). O filtrado foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: hexano/etila acetato 1/1). As frações desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,302 g do intermediário (138) (mistura de isômeros).

Exemplo A.37

a) Preparação de

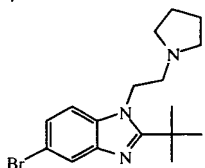


intermediário (142)

Uma mistura de 4-bromo-N¹-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-benzenodiamina (0,0350 mol) em DCM (200 ml) foi resfriada a 0°C. Cloreto de 2,2-dimetilpropanoíla (0,0350 mol) e em seguida, trietilamina (5,8 ml) foi adicionada à mistura reacional e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi lavada com água. A camada orgânica separada

foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi suspenso em DIPE, o precipitado foi filtrado e secado (vácuo, 40°C), produzindo 8 g do intermediário (142).

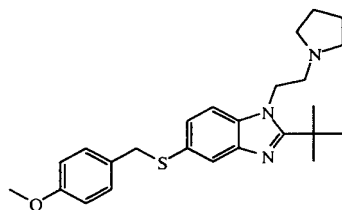
b) Preparação de



intermediário (143)

Uma mistura do intermediário (142) (0,0059 mol) em ácido acético (30 ml) foi aquecida durante 20 minutos em um microondas a 150°C . A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. Esta mistura foi neutralizada com uma solução de NaHCO_3 aquosa. A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 1,5 g do intermediário (143).

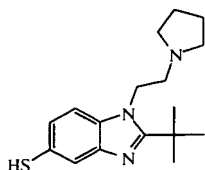
c) Preparação de



intermediário (144)

Uma mistura do intermediário (143) (0,0005 mol), 4-metoxibenzenometanotiol (0,001 mol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,040 g) e Xantphos (0,040 g) em dioxano (10ml) foi desgaseificada. *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,001 mol) foi adicionado, e a mistura reacional foi novamente desgaseificada. A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 20 horas. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM e água. A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente: DCM/metanol 99/1). As frações de produto desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 1,2 g do intermediário (144).

d) Preparação de

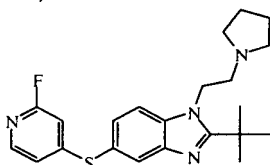


intermediário (145)

Uma mistura do intermediário (144) (0,0028 mol) em TFA (15

ml) foi aquecida durante 20 minutos em um microondas a 120°C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. Esta mistura foi neutralizada com uma solução de NaHCO₃ aquosa. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário (145).

e) Preparação de



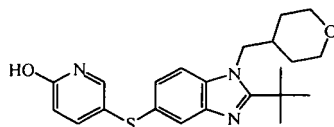
intermediário (146)

Uma mistura de 4-bromo-2-fluoropiridina (0,0028 mol) e carbonato de cério (1,7 g) em dioxano (10 ml) foi desgaseificada. O intermediário (145) (máximo teórico, cru) em dioxano (10 ml) foi desgaseificado e adicionado à mistura reacional. Em seguida, Pd₂(dba)₃ (0,110 g) e Xantphos (0,150 g) foram adicionados à mistura reacional, e a mistura reacional foi desgaseificada. A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em acetato de etila e água. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente: DCM/metanol 99/1). As frações de produto desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,450 g de resíduo. 0,100 g de resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho (eluição de gradiente padrão com tampão de NH₄HCO₃). As frações de produto desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi suspenso em DIPE, o precipitado foi filtrado e secado (vácuo, 40°C), produzindo 0,029 g do intermediário (146).

Síntese de B. dos compostos finais

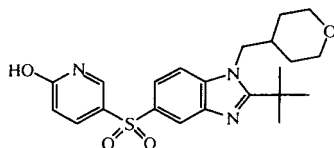
Exemplo B.1

Preparação de



intermediário (23)

e

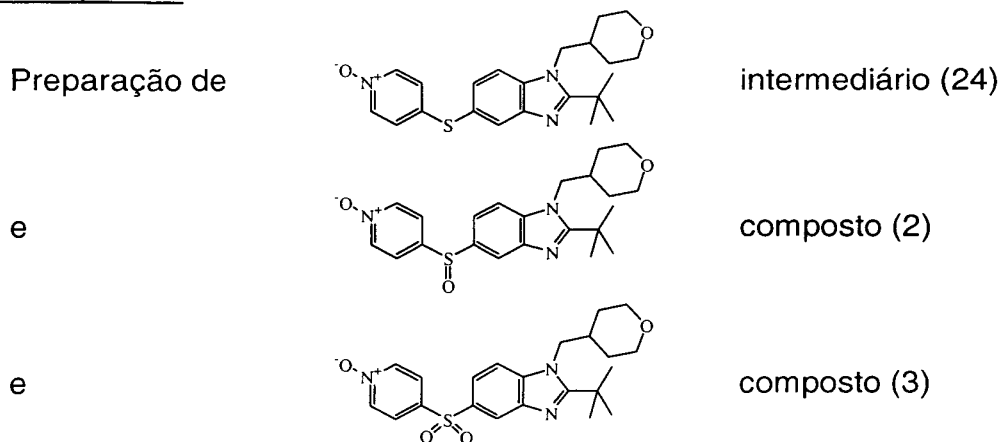


composto (1)

Cs₂CO₃ (1 g) foi adicionado à uma mistura de 5-bromo-2(1H)-

piridinona (0,870 g) e dioxano (6 ml). A mistura resultante foi desgaseificada alternando-se vácuo e atmosfera de nitrogênio (3 ciclos). Em seguida, uma mistura do intermediário (9) (0,00157 mol) em dioxano (4 ml) foi adicionada, seguida por Xantphos (0,056 g) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,044 g). A mistura reacional resultante foi novamente desgaseificada alternando vácuo e atmosfera de nitrogênio (3 ciclos). A mistura reacional foi agitada durante a noite em um vaso fechado a 100°C. A mistura foi em seguida concentrada sob uma corrente de nitrogênio a 65°C. O resíduo foi dividido entre DCM e água, e filtrado em um filtro Isolute HM-N™ para remover a fase aquosa. A camada orgânica foi concentrada sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa. As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário (23). Uma parte do intermediário (23) (0,296 g) foi dissolvida em clorofórmio (15 ml) e mCPBA (0,405 g; 2,2 equiv.) foi adicionado. Esta mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com NaOH (1 N), e o produto foi na camada de água. Ácido acético foi adicionado à camada de água e uma extração foi realizada com DCM. A camada orgânica foi filtrada em um filtro Isolute HM-N™, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa. As frações desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo composto (1) (ponto de fusão 251°C).

Exemplo B.2



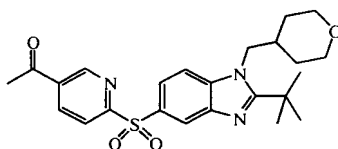
Cs_2CO_3 (1 g) foi adicionado à uma mistura de 4-cloropiridina-N-óxido (0,650 g) em dioxano (6 ml). Em seguida, uma mistura do intermediário

rio (9) (0,00156 mol) em dioxano (4 ml) foi adicionada. A mistura reacional resultante foi agitada durante a noite a 80°C. A mistura foi resfriada e foi em seguida concentrada sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi dividido entre DCM e água, e filtrado em um filtro Isolute HM-N™ para remover a fase aquosa. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa. As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário (24) (ponto de fusão : 186-187°C). Uma parte do intermediário (24) (0,370 g) foi dissolvida em clorofórmio (15 ml) e mCPBA (0,430 g; max. 2 equiv.) foi adicionado. Esta mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com NaOH (1 N), com água, e o filtrado foi filtrado em um filtro Isolute HM-N™ e concentrado sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa. Duas frações de produto diferentes foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,038 g de composto (2) e 0,280 g de composto (3) (ponto de fusão 203°C).

O reagente heterocíclico 4-cloropiridina-N-óxido pode ser substituído por outros heterociclos tais como, por exemplo, 3,6-dicloropiridazina 1-(6-cloro-3-piridinil)etanona, 6-cloro-3-piridinacarboxamida para a preparação de outros compostos da invenção.

20 Exemplo B.3

Preparação de



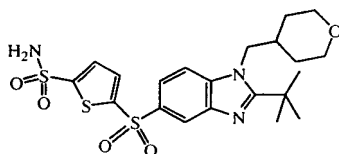
composto (4)

Cs_2CO_3 (0,0075 mol) foi adicionado à uma mistura de 5-acetil-2-bromopiridina (0,0065 mol) em dioxano (10 ml). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio. O intermediário (9) (0,005 mol) dissolvidos em dioxano (10 ml) foi adicionado à mistura reacional que foi novamente desgaseificada com nitrogênio. Xantphos (0,115 g) e em seguida, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,090 g) foram adicionados novamente à mistura reacional e desgaseificados com nitrogênio. A mistura reacional foi agitada durante a noite a 100°C. Água (150 ml) foi adicionada. Esta mistura foi extraída duas vezes com DCM (100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas, filtradas, e o solvente foi

evaporado. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (4 g) e em seguida, mCPBA (100 ml) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi lavada primeiro duas vezes com solução aquosa de NaOH (1N, 100 ml), e em seguida, lavada com água (100 ml). A camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ de 100/0 a 97/3). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo composto (4).

Exemplo B.4

Preparação de

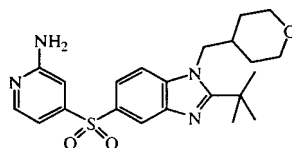


composto (6)

Uma mistura do intermediário (25) (0,002 mol) e mCPBA (0,005 mol) em clorofórmio (50 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, água foi adicionada. A camada orgânica separada foi secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa. As frações desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,30 g de composto (6).

Exemplo B.5

Preparação de

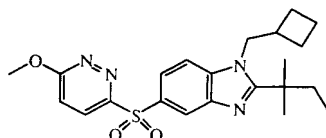


composto (19)

Uma mistura de composto (18) (0,00021 mol) e NH_3 em etanol (5 ml) foi agitada durante dois dias a 120°C . A mistura reacional foi extraída com DCM. A camada orgânica foi removida, evaporada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ de 100/0 a 96/4). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,051 g de composto (19).

Exemplo B.6

Preparação de

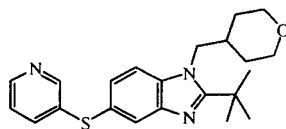


composto (26)

3-Cloro-6-metoxipiridazina (0,006 mol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (10 ml). Cs_2CO_3 (2,1 g) foi adicionado, e a mistura foi desgaseificada. Uma solução desgaseificada do intermediário (19) (0,003 mol) em 1,4-dioxano (10 ml) foi adicionada. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,080 g) foi adicionado, e a mistura foi desgaseificada. Xantphos (0,095 g) foi adicionado, e a mistura foi desgaseificada. A mistura reacional foi agitada durante 20 horas a 100°C , em seguida, resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi agitado em clorofórmio (30 ml). Esta mistura foi tratada com mCPBA (2,1 g). A mistura reacional foi agitada durante uma hora em temperatura ambiente, em seguida, lavada com 1 N de NaOH (2 x). A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH_4HCO_3 (0,25% em água)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. Metanol foi adicionado e evaporado novamente. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico e convertido no sal de ácido clorídrico (1:1) com HCl/éter dietílico. O precipitado resultante foi filtrado e secado, produzindo 0,034 g de composto (26).

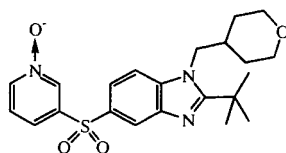
Exemplo B.7

Preparação de



intermediário
(140)

e



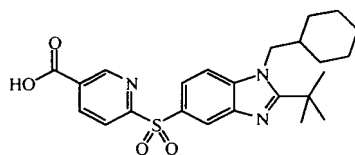
composto (34)

Cs_2CO_3 (1 g) foi adicionado à uma mistura de 3-iodopiridina (1 g) e dioxano (6 ml). A mistura resultante foi desgaseificada alternando vácuo e atmosfera de N_2 (3 ciclos). Em seguida, uma mistura do intermediário (9) (max. 0,00157 mol) em dioxano (4 ml) foi adicionada, seguida por Xantphos (0,056 g) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,044 g). A mistura reacional resultante foi no-

vamente desgaseificada alternando vácuo e atmosfera de N_2 (3 ciclos). A mistura reacional foi agitada durante a noite em um vaso fechado a $100^\circ C$. A mistura foi concentrada sob uma corrente de N_2 a $65^\circ C$. O resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e H_2O , e filtrado em um filtro ISOLUTE HM-N para remover a fase aquosa. A camada orgânica foi concentrada sob uma corrente de N_2 . O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa. As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,240 g do intermediário (140). Uma parte do intermediário (140) (0,215 g) foi dissolvida em clorofórmio (15 ml) e mCPBA (2,5 equiv.) foi adicionado. Esta mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada 2x com NaOH (1 N, 5 ml), com H_2O (5 ml), e a camada orgânica foi filtrada em um filtro ISOLUTE HM-N. O filtrado foi concentrado sob uma corrente de N_2 . O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa. A fração de produto desejada foi coletada, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,028 g de composto (34).

Exemplo B.8

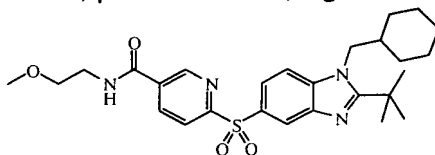
a) Preparação de



composto (46)

Uma mistura de composto (35) (0,0021 mol) e uma solução de hidróxido de lítio em água (1N) (10 ml) em THF (40 ml), foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi neutralizada em pH = 7 com solução aquosa de HCl de 1N. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH_4HCO_3 (0,25% em água)/ CH_3OH/CH_3CN). As frações de produto foram coletadas e preparadas, produzindo 0,7 g de composto (46).

b) Preparação de



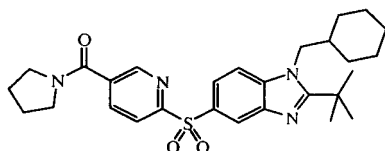
composto (37)

Composto (46) (0,00044 mol) foi adicionado à uma mistura de trietilamina (0,00066 mol) em clorofórmio (10 ml). 2-Metóxi-etanamina (0,0006 mol) foi adicionado e agitado durante a noite em temperatura ambi-

ente. DCM (100 ml) foi adicionado. Esta mistura foi lavada 2 vezes com água (100 ml). A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (elução de gradiente com tampão de NH_4HCO_3 (0,25% em água)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$).

- 5 As frações de produto foram coletadas e preparadas. O resíduo foi triturado sob acetonitrilo. O precipitado foi filtrado, produzindo 0,105 g de composto (37) (ponto de fusão 206°C a 207°C).

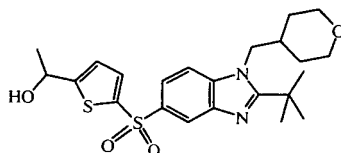
O seguinte composto foi preparado de um modo similar utilizando-se pirrolidina em vez de 2 metóxi-etanamina como reagente



composto (38)

10 Exemplo B.9

Preparação de

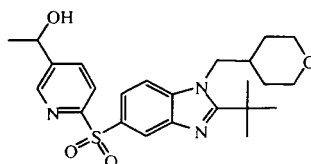


composto (41)

NaBH_4 (0,003 mol) foi adicionado à uma mistura de composto (40) (0,001 mol) em uma mistura de metanol/etanol(50/50) (20 ml), agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de N_2 . A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada. DCM (100 ml) foi adicionado. Água (50 ml) foi adicionada. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE/2-propanol. O precipitado foi filtrado, lavado e secado, produzindo 0,290 g de composto (41).

20 Exemplo B.10

a) Preparação de



composto (42)

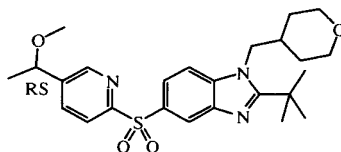
NaBH_4 (0,015 mol) foi adicionado à uma mistura de composto (4) (0,0011 mol) em etanol (30 ml) e agitado em temperatura ambiente.

DCM (30 ml) foi adicionado e agitado durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi extinguida com solução aquosa de 1N de HCl (10 ml). Água (100 ml), solução aquosa de NH_4OH (20 ml) e DCM (100 ml) foram adicionados à mistura reacional. A mistura foi separada em camada

5 aquosa e camada orgânica. A camada aquosa foi re-extraída com DCM (100 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: $\text{DCM}/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ de 100/0 a 94/6). As frações de produto

10 foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,36 g de produto. Este produto (0,36 g) foi triturado sob $\text{DIPE}/\text{CH}_3\text{CN}$. O precipitado foi filtrado, produzindo composto (42) (ponto de fusão 177°C a 179°C).

b) Preparação de



composto (49)

Hidreto de sódio (60%) (0,00125 mol) foi adicionado à uma mistura de composto (42) (0,000656 mol) em THF (15 ml) e agitado durante 20

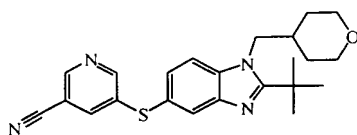
15 minutos em temperatura ambiente. Iodometano (0,0014 mol) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente durante a noite. Hidreto de sódio (60%) (0,00125 mol) foi adicionado novamente e agitado durante 20 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, iodometano (0,0014 mol) foi adicionado novamente e agitado durante o fim de semana a 40°C . Água (100 ml) e

20 DCM (100 ml) foram adicionados. Depois da extração, a camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH_4HCO_3 (0,25% em água)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi re-cristalizado a

25 partir de DIPE /poucas gotas de CH_3CN , e o precipitado foi filtrado, produzindo 0,110 g de composto (49) (ponto de fusão 140°C).

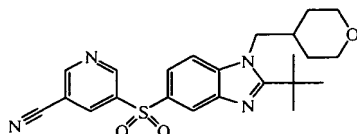
Exemplo B.11

Preparação de



intermediário (141)

e

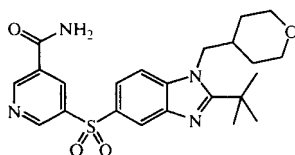


composto (43)

Cs_2CO_3 (0,015 mol) foi adicionado à uma mistura de 5-bromo-3-piridinacarbonitrilo (0,013 mol) em dioxano (20 ml). A mistura foi desgaseificada com N_2 . O intermediário (9) (0,01 mol) em dioxano (20 ml) foi adicionado novamente à mistura reacional e desgaseificado com N_2 . Xantphos (0,230 g) e em seguida, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,180 g) foram adicionados novamente à mistura reacional e desgaseificados com N_2 . A mistura reacional foi agitada durante a noite a 100°C . Água (150 ml) foi adicionada. Esta mistura foi extraída 2 vezes com DCM (100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna combiflash em sílica gel (eluente: DCM/ $(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ de 100/0 a 98/2). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 2 g do intermediário (141). O intermediário (141) (2 g) foi dissolvido em clorofórmio (3 g) e em seguida, ácido 3-clorobenzeno-carboperoxóico (50 ml) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi lavada primeiro 2 vezes com solução aquosa de 1N de NaOH (200 ml), e em seguida, lavada com salmoura (200 ml). A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna combiflash em sílica gel (eluente: DCM/ $(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ de 100/0 a 98/2). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi re-cristalizado a partir de 2-propanol/ CH_3CN , e o precipitado foi filtrado, produzindo 0,9 g de composto (43) (ponto de fusão 240°C).

Exemplo B.12

Preparação de

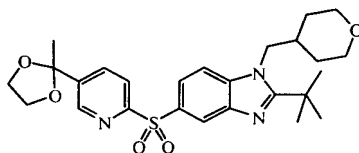


composto (44)

O Composto (43) (0,0006 mol) em ácido sulfúrico (4 ml) foi agitado a 30°C-40°C durante 5 horas. A mistura reacional foi despejada em gelo (100 ml). Esta mistura foi extraída 4 vezes com DCM/CH₃OH (100 ml).
 5 As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi re-cristalizado a partir de DCM, e o precipitado foi filtrado, produzindo 0,170 g de composto (44) (ponto de fusão 259°C).

Exemplo B.13

Preparação de

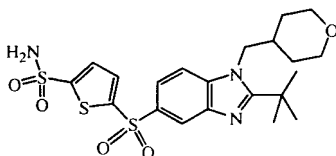


composto (45)

10 Uma mistura de composto (4) (0,0032 mol), 1,2-etanodiol (1 ml) e ácido 4-metilbenzeno-sulfônico (0,6 g) em tolueno (70 ml) foi agitada em refluxo com um separador de água. A mistura reacional lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por
 15 HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH₄HCO₃ (0,25% em água)/CH₃OH/CH₃CN). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi re-cristalizado a partir de DIPE/CH₃CN, e o precipitado foi filtrado, produzindo 0,606 g de composto (45) (ponto de fusão 191°C).

Exemplo B.14

Preparação de



.HCl

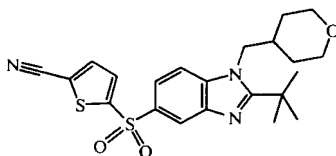
composto (47)

Uma mistura de composto (6) (0,15 g, 0,0003 mol) e 2-propanol (10 ml) foi aquecida. Uma mistura de 2-propanol e HCl (6N) (1 ml) foi adi-

cionada. Em seguida, a mistura foi resfriada. O precipitado foi filtrado, lavado e secado, produzindo 0,060 g de composto (47).

Exemplo B.15a

Preparação de

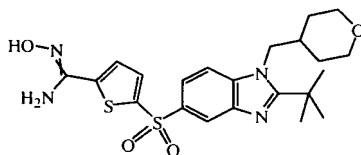


composto (170)

Uma mistura do intermediário (33) (0,013 mol) e ácido 3-cloro-
 5 benzenocarboperoxóico (0,030 mol) em clorofórmio (150 ml) foi agitada em
 temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, água foi adicionada.
 A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi
 evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica
 gel (eluente: DCM/ CH_3OH de 100/0 a 98,5/1,5). As frações de produto fo-
 10 ram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi solidificado em DI-
 PE, em seguida, filtrado, lavado e secado, produzindo de 3,3 g de composto
 (170).

Exemplo B.15b

Preparação de

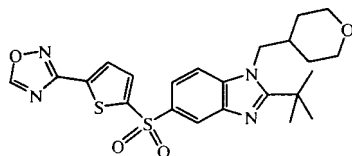


composto (171)

Uma mistura de composto (170) (0,0045 mol), hidroxilamina
 15 (0,009 mol) e NaHCO_3 (0,009 mol) em 2-propanol (40 ml) foi agitada durante
 5 horas a 60°C , em seguida, resfriada, e o solvente foi evaporado. O resí-
 duo foi apreendido em DCM. A solução orgânica foi lavada com água, se-
 cada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 1,36 g de
 composto (171).

Exemplo B.15c

Preparação de



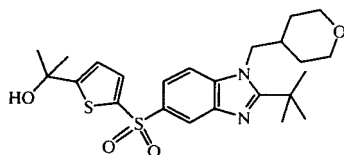
composto (48)

Uma mistura de composto (171) (0,0011 mol) e trifluoro[1,1'-
 oxibis[etano]]boro (0,200 ml) em trimetoximetano (2 ml) foi agitada durante 2

horas a 80°C. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM, e a solução orgânica foi lavada com água, em seguida, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE com uma pequena quantidade de 2-propanol. O precipitado foi filtrado, lavado e secado, produzindo 0,325 g de composto (48).

Exemplo B.16

Preparação de

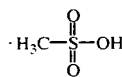
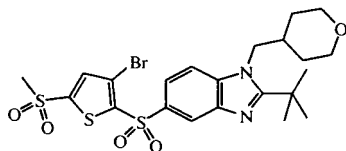


composto (53)

Uma mistura de composto (40) (0,0011 mol) em éter dietílico (10 ml) e THF (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. Uma solução de bromometil-magnésio em éter dietílico (3M) (0,0030 mol) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi agitada durante a noite. Água foi adicionada cuidadosamente. Mais éter dietílico foi adicionado. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH₄HCO₃ (0,25% em água)/CH₃OH/CH₃CN). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. Metanol foi adicionado e co-evaporado, produzindo 0,445 g de composto (53).

Exemplo B.17

Preparação de

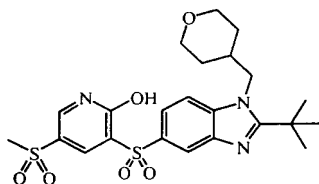


composto (64)

O Composto (62) (0,00021 mol) em 2-propanol (5 ml) foi agitado em temperatura ambiente. Em seguida, cloreto de metanossulfonila (0,00031 mol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida, e em seguida resfriada. O precipitado foi filtrado, lavado e secado, produzindo 0,077 g de composto (64).

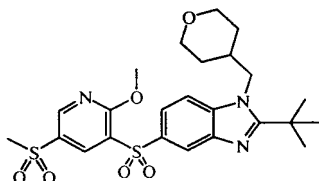
Exemplo B.18

Preparação de



composto (77)

e

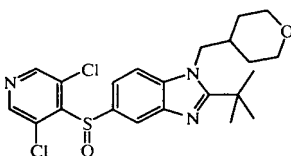


composto (78)

- 5 Uma mistura de composto (69) (0,00025 mol) e uma solução de metilato de sódio em metanol(30%) (0,5 ml) em metanol (10 ml) foram agitadas em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa. Dois grupos de fração de produto foram coletados e preparados, produzindo 0,015 g de composto (77) e 0,022 g de composto (78).

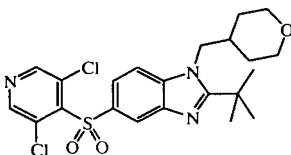
Exemplo B.19

Preparação de



composto (85)

e

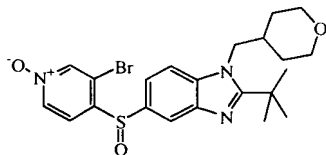


composto (84)

- 10 Uma mistura do intermediário (44) (0,00133 mol) e ácido 3-clorobenzeno-carboperoxóico (0,0027 mol) em clorofórmio (15 ml) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com 1 N de NaOH (2 x 15 ml), uma vez com água (15 ml). A fase orgânica foi filtrada através de um filtro Isolute HM-N, e o solvente do filtrado foi evaporado sob uma corrente de N₂. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa. Duas frações de produto foram coletadas, e seu solvente foi evaporado. Cada fração foi cristalizada a partir de DIPE/2-propanol, filtrada e secada, produzindo 0,155 g de composto (85) e 0,161 g de composto (84).
- 15

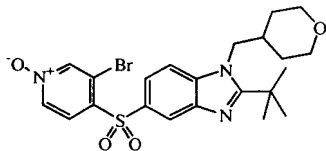
Exemplo B.20

Preparação de



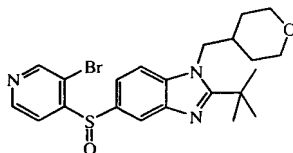
composto (86)

e



composto (87)

e



composto (88)

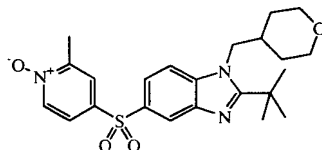
Ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,007 mol) foi adicionado porção a porção ao intermediário (45) (0,00348 mol) em clorofórmio (20 ml). A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A

5 mistura orgânica foi lavada com 1 N de NaOH (2 x 20 ml), uma vez com água (20 ml), em seguida, filtrada através de um filtro Isolute HM-N, e o solvente do filtrado foi evaporado sob uma corrente de N₂. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa. As frações de produto diferentes foram coletadas, e seu solvente foi evaporado. Cada resíduo foi cristalizado a partir

10 de DIPE/2-propanol. Cada precipitado foi filtrado e secado, produzindo 0,242 g de composto (86); 0,213 g de composto (87) e 0,1 g de composto (88).

Exemplo B.21

Preparação de



composto (89)

Uma mistura do intermediário (46) (0,0043 mol) e ácido 3-clorobenzeno-carboperoxóico (0,005 mol) em clorofórmio (80 ml) foi agitada durante uma hora em temperatura ambiente. Mais ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,005 mol) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com 1 N de NaOH (2 x 75 ml), uma vez com água (75 ml). A fase orgânica foi secada

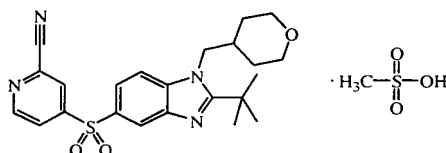
15 (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por

20

cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: DCM/(CH₃OH/NH₃) 97/3). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,35 g) também foi purificado por HPLC de fase reversa. Os grupos de fração desejados foram coletados, e o solvente foi evaporado. O resíduo do produto desejado foi cristalizado a partir de 2-propanol/DIPE, produzindo 0,646 g de composto (89).

Exemplo B.22

Preparação de

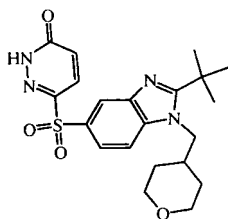


composto (93)

Uma mistura do intermediário (30) (0,77 g, 0,0019 mol), mCPBA (70%) (1,17 g, 0,0047 mol) e clorofórmio (40 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Clorofórmio (100 ml) foi adicionado, e a mistura foi lavada com uma solução de NaOH (1 N; 2 x 100 ml). A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: DCM/CH₃OH(NH₃) de 100/0 até 97/3. As frações desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 2-propanol (aprox. 50 ml) e ácido metil-sulfônico (0,12 g) foi adicionado. O sal de metilsulfonato cristalizou-se a partir desta solução. O produto foi filtrado, lavado com 2-propanol/DIPE e seco (em vácuo), produzindo 0,63 g de composto (93).

Exemplo B.23

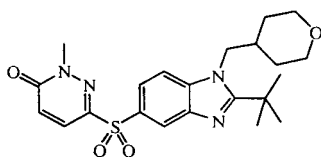
a) Preparação de



composto (94)

Uma mistura de composto (11) (0,0036 mol, 1,6 g) em ácido clorídrico foi agitada e refluxada durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada e DCM foi adicionado. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente evaporado, produzindo 1,108 g de composto (94).

b) Preparação de

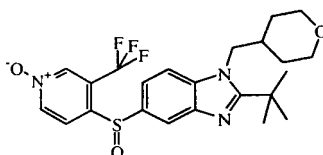


composto (100)

Uma mistura de composto (94) (0,0005 mol, 0,200 g, 1 equiv.) e 1,1-dimetóxi-N,N-dimetilmetanamina (0,100 ml, 1,5 equiv.) em DMF (1 ml) foi agitada e refluxada até a reação ter sido concluída. Gelo foi adicionado. O resíduo 1 precipitou-se a partir da mistura. O resto da mistura foi extraído com DCM. Água foi adicionada. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo resíduo 2. Os resíduos 1 e 2 foram combinados, e a mistura foi triturada sob 2-propanol. O precipitado foi filtrado e secado em vácuo, produzindo 0,125 g de composto (100).

Exemplo B.24

Preparação de

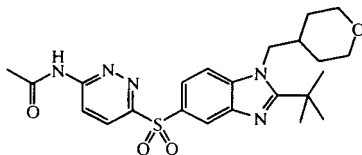


composto (95)

Uma mistura do intermediário (54) (0,00122 mol) e ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,0027 mol) em clorofórmio (15 ml) foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. Mais ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,32 g) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com 1 N de NaOH (2 x 15 ml), uma vez com água (15 ml). Em seguida, a fase orgânica foi filtrada através de um filtro Isolute HM-N, e o solvente do filtrado foi evaporado sob uma corrente de N₂. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa. A fração de produto foi coletada e preparada, produzindo 0,100 g de composto (95).

20 Exemplo B.25

Preparação de



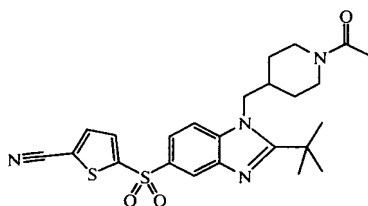
composto (101)

Uma mistura do intermediário (56) (0,00121 mol) e ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,00242 mol) em clorofórmio (18 ml) foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com 1 N

de NaOH (2 x 15 ml), uma vez com água (15 ml), em seguida, filtrada através de um filtro Isolute HM-N, e o solvente do filtrado foi evaporado sob uma corrente de N₂. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna *flash* Combiflash em sílica gel (eluente: DCM/(CH₃OH/NH₃) de 100/0 a 96/4). A fração de produto desejada foi coletada, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,110 g de composto (101).

Exemplo B.26

Preparação de

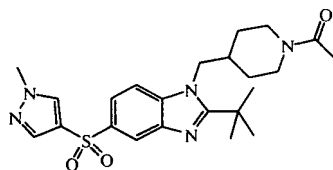


composto (159)

Ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (1g) foi adicionado em 2 porções a uma solução do intermediário (63) (0,001 mol) em clorofórmio (40 ml) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi lavada com água/NaOH. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em um filtro com sílica gel utilizando-se DCM / CH₃OH(7N de NH₃) de 100/0 a 96/4 como eluente. As frações de produto foram coletadas e evaporadas. O produto foi cristalizado a partir de DIPE e 2-propanol. O sólido foi filtrado, lavado e secado, produzindo 0,24g de composto (159).

Exemplo B.27

Preparação de



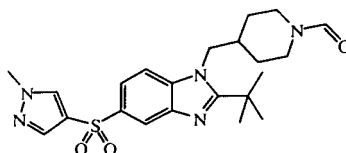
composto (168)

Ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,2 g) foi adicionado em 2 porções a uma solução do intermediário (64) (0,003 mol) em clorofórmio (20 ml) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi lavada com água/NaOH. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em uma coluna com sílica gel utilizando-se DCM/CH₃OH(7N de NH₃) de 100/0 a 98/2 como eluente. As frações de produto

foram coletadas e evaporadas. O resíduo foi cristalizado a partir de 2-propanol e um pouco de DIPE. O sólido foi filtrado, lavado e secado, produzindo 0,058g de composto (168).

Exemplo B.28

Preparação de

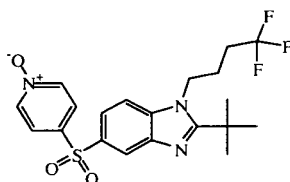


composto (156)

- 5 Uma mistura do intermediário (67) (0,0007 mol), ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (36 g) e clorofórmio (20 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. A mistura reacional foi lavada com 2x com 15 ml 1N de NaOH aq., 1x com 15 ml de água, e filtrada em um filtro isolute HM-N. O solvente foi removido sob uma corrente de N₂ a 50°C, e o
- 10 resíduo cristalizou-se a partir de DIPE, produzindo 0,2 g de composto (156).

Exemplo B.29

Preparação de

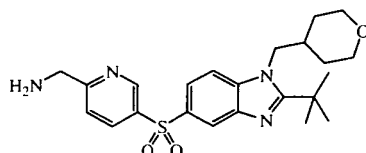


composto (163)

- O intermediário (71) (0,0023 mol) foi dissolvido em clorofórmio (40 ml) em temperatura ambiente. Ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,567 g) foi adicionado lentamente (reação exotérmica), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura reacional foi extraída duas vezes com NaHCO₃ saturado e uma vez com 1N de NaOH. As camadas orgânicas foram lavadas com água e secadas (MgSO₄). O resíduo foi purificado por H-PLC (método A de HPLC). As frações desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo composto (163).
- 15

Exemplo B.30

a) Preparação de

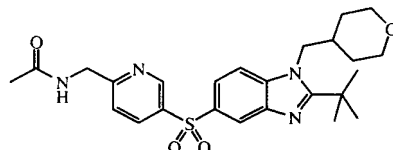


composto (116)

Uma mistura de composto (51) (0,0003 mol), níquel de Raney (0,02 g) e NH₃ em metanol (50 ml) foi hidrogenada catalítica sob atmosfera

de hidrogênio a 14°C. Depois da captação H₂ (2 equivalentes), a mistura reacional foi filtrada em dicalito, e concentrada. (Durante a evaporação, a mistura reacional torna-se verde escuro). O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (elução de gradiente com tampão de NH₄HCO₃ (0,25% em água)/CH₃OH/CH₃CN), produzindo 115 mg de composto (116).

b) Preparação de

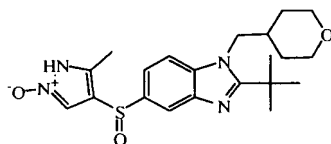


composto (117)

Uma mistura de composto (116) (0,0002 mol), 1,1'-anidrido de ácido acético (0,0003 mol) e DCM (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A camada orgânica foi lavada com 2 x 15 ml de solução de NaHCO₃ sat. aq. e 1x com 15 ml de água. A mistura foi filtrada em um filtro isolute HM-N. O filtrado foi secado sob corrente de nitrogênio a 60°C. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE/2-propanol, produzindo 71 mg de composto (117).

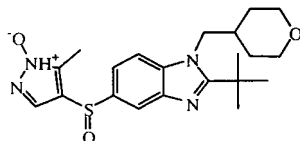
Exemplo B.31

Preparação de



composto (137)

e



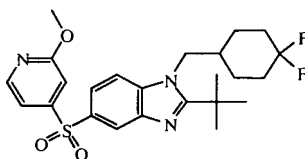
composto (118)

Uma solução do intermediário (80) (0,07 g, 0,000182 mol) em clorofórmio (livre de etanol) (3 ml) foi resfriada a 0°C. mCPBA (70%) (0,135 g, 0,000546 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 30 minutos a 0°C e em seguida, durante 2 horas em temperatura ambiente. Uma quantidade extra de mCPBA (70%) (3 equiv.) foi adicionada, e a mistura foi agitada novamente durante 90 minutos. Em seguida, a mistura foi diluída com clorofórmio e um procedimento da extração foi feito com NaOH (1 N); água e NaCl. Depois da extração, dois produtos (A e B) foram obtidos. Produto A: A camada orgânica separada foi evaporada, produzindo 0,040 g de resíduo cru A. O cru foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel. As frações

desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,028 g de composto (137). Produto B: A camada aquosa (NaOH) obtida depois da extração foi da mesma forma evaporada. O resíduo foi triturado com clorofórmio em um banho ultra-sônico durante 15 minutos, filtrado e concentrado, produzindo 0,040 g de composto (118).

Exemplo B.32

Preparação de

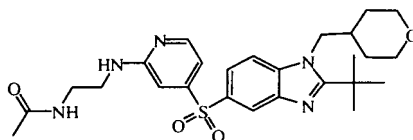


composto (122)

Uma mistura do intermediário (91) (0,00024 mol, cru) em ácido acético (3 ml) foi aquecida durante 20 minutos a 150°C em um forno de microondas. Ácido clorídrico (2 gotas) foi adicionado, e a mistura reacional foi aquecida durante 2 horas a 150°C (forno de microonda). Ao resfriar, o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre DCM e uma solução de NaHCO₃ aquosa. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente evaporado. O resíduo foi separado e purificado através de HPLC de fase reversa (elução de gradiente com (NH₄OAc 0,5% em água/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN). A fração de produto desejada foi coletada e preparada, produzindo 0,006 g de composto (122).

Exemplo B.33

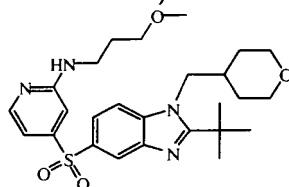
a) Preparação de



composto (123)

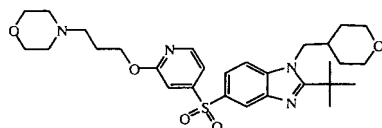
Uma mistura reacional de composto (25) (0,0007 mol) e N-(2-aminoetil)acetamida (0,0022 mol) em dioxano (15 ml) foi agitada a 110°C durante 20 horas. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM e água. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente: DCM/CH₃OH de 100/0 a 98/2). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi suspenso em DIPE / gota de CH₃CN. O precipitado foi filtrado e secado (vácuo, 50°C), produzindo 0,100 g de composto (123).

O Composto (126) pode ser preparado de um modo similar como o composto (123) a partir do composto (25) e utilizando 3-metóxi-1-propanamina em vez de N-(2-aminoetil)-acetamida



composto (126)

b) Preparação de

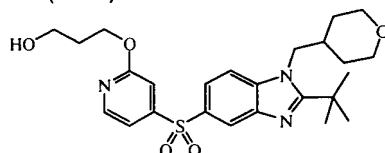


. 3 HCl

composto (135)

- 5 Reação sob N_2 . Hidreto de sódio (60%) (0,001 mol) foi adicionado ao composto (25) (0,0007 mol) em THF (5 ml) e agitado durante 15 minutos a $40^\circ C$. Em seguida, 4-morfolina-propanol (0,001 mol) em THF (5 ml) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a $50^\circ C$ durante 20 horas. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM/água. A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH_4HCO_3 (0,25% em água)/ CH_3OH/CH_3CN). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. Este resíduo foi agitado a $0^\circ C$ em acetato de etila e HCl em 2-propanol. O precipitado foi filtrado e secado (vácuo, $60^\circ C$), produzindo 0,044 g de composto (135).
- 10
- 15

c) Preparação de

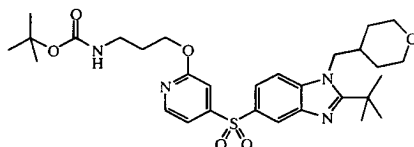


composto (152)

- Uma mistura de composto (25) (0,0016 mol), 1,3-propanodiol (0,005 mol), 2-metil-2-propanol, sal de potássio em THF (1M) (2 ml) e dioxano (10 ml) foi agitada a $80^\circ C$ durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada. Água (100 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com 5x 80 ml de
- 20

DCM. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), e concentrada, produzindo 0,7 g de resíduo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (método de HPLC B) e preparado (cristalizou-se a partir de DIPE), produzindo 0,170 g de composto (152).

d) Preparação de

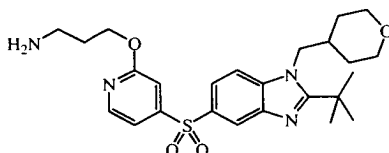


composto (130)

- 5 Uma mistura de ácido (3-hidroxipropil)carbâmico, 1,1-dimetiletil éster (0,0033 mol) e hidreto de sódio em óleo mineral (60%) (0,0033 mol) em dioxano (10 ml) foi agitada a 60°C durante 30 minutos. O Composto (25) (0,00162 mol) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante a noite a 100°C. A mistura reacional foi resfriada. Água (100 ml) foi adicionada.
- 10 Esta mistura foi extraída com DCM (2x 100 ml). A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (elução de gradiente com tampão de NH_4HCO_3 (0,25% em água)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,225 g de composto
- 15 (130).

Outros compostos finais podem ser preparados de um modo similar como o composto (130) substituindo-se o ácido (3-hidroxipropil) carbâmico, 1,1-dimetiletil éster com 3-(dimetilamino)-1-propanol, 3-metóxi-1-propanol, ou 2-metoxietanol.

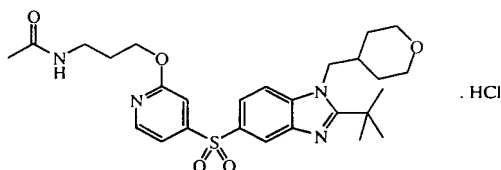
e) Preparação de



composto (131)

- 20 Uma mistura de composto (130) (0,00036 mol) e TFA (5 ml) em DCM (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Os solventes foram removidos sob uma corrente de N_2 . O resíduo foi dissolvido em DCM (12 ml), e lavado com 1 N de NaOH aq. (10 ml) e água (10 ml). A fase orgânica foi filtrada em um filtro Isolute HM-N, e o solvente foi evaporado
- 25 do sob uma corrente de N_2 , produzindo 0,176 g de composto (131).

f) Preparação de

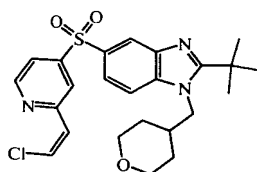


composto (132)

Uma mistura de composto (131) (0,003 mol), 1,1'-anidrido de ácido acético (0,067 g) e DCM (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi lavada com 2x10 ml de 1N de NaOH aq., 1x 10 ml de água, e filtrada em um filtro isolute HM-N. O filtrado foi
5 concentrado sob uma corrente de N₂ e cristalizado como sal de HCl em éter dietílico, produzindo 14 g de composto (132).

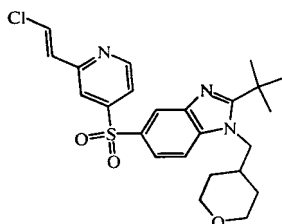
Exemplo B.34

Preparação de



composto (124)

e

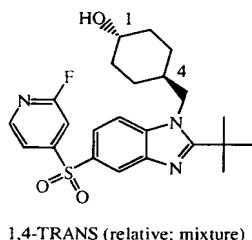


composto (125)

O intermediário (95) (0,233 g, 0,000528 mol) foi dissolvido em clorofórmio. Ácido 3-cloro-benzenocarboperoxóico (0,260 g, 2 equiv.) foi
10 adicionado. A mistura foi dividida entre DCM, e uma solução de NaHCO₃ aquosa. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente evaporado. O resíduo (0,0005 mol cru) foi dissolvido em ácido acético (15 ml). Pó de Fe (0,215 g) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado. O resíduo foi
15 dividido entre DCM e uma solução de NaHCO₃ aquosa. A camada orgânica foi separada, secada, filtrada, e o solvente evaporado. O resíduo foi separado e purificado por HPLC. Dois grupos de fração de produto foram coletados e preparados, produzindo 0,080 g de composto (124) e 0,030 g de composto (125).

Exemplo B.35

a) Preparação de



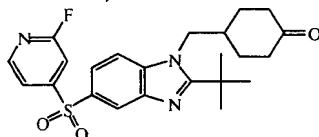
composto (146)

LEGENDA DA FIGURA:

- relativo
- mistura

5 Ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,001 mol) foi adicionado em 2 porções a uma solução do intermediário (109) (0,003 mol) em cloro-
fórmio (20 ml) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi lavada com água/NaOH. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evapo-
10 rada. O resíduo foi purificado em um filtro com sílica gel utilizando-se DCM/CH₃OH(7N de NH₃) de 100/0 a 99/1 como eluente. As frações de produto foram coletadas e evaporadas. O produto foi solidificado a partir de DIPE. O sólido foi filtrado, lavado e secado, produzindo 0,12 g de composto (146) (1,4-TRANS; relativo; mistura).

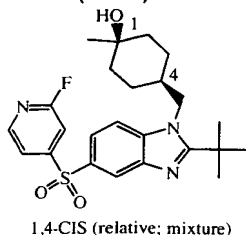
b) Preparação de



composto (134)

15 Em uma mistura de peneiras moleculares de 4Å (0,2g) em DCM (seco) (3 ml) e Piridina, trioxoclorocromato(VI) sob atm. de N₂, foi adicionado o composto (146) (0,0002 mol) em DCM (1 ml). A mistura reacional foi agi-
tada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi der-
ramada em um filtro com dicalito. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi
20 utilizado cru, produzindo composto (134).

c) Preparação de



composto (153)

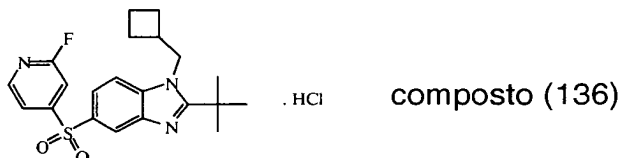
LEGENDA DA FIGURA:

- relativo
- mistura

Bromometilmagnésio em éter dietílico (3,0 M) (0,2 ml) foi adicionado ao éter dietílico (3 ml). A mistura reacional foi resfriada a -60°C . Composto (134) (0,0002 mol) em THF (1 ml) foi adicionado, e a mistura reacional foi permitida alcançar a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi apreendido em DCM/água. A camada orgânica foi separada, filtrada em um filtro Isolute, e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por purificação por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH_4HCO_3 (0,25% em água)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$). As frações de produto foram coletadas, e o solvente foi evaporado. CH_3OH foi adicionado e em seguida, evaporado. O resíduo foi secado sob vácuo a 50°C , produzindo 8 mg de composto (153) (1,4-CIS; relativo; mistura).

15 Exemplo B.36

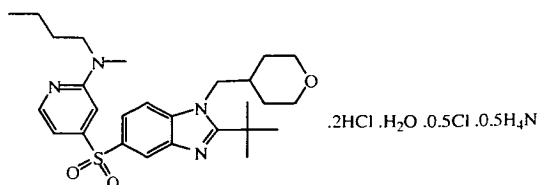
Preparação de



Ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,003 mol) foi adicionado em 2 porções a uma solução do intermediário (112) (0,009 mol) em clorofórmio (15 ml) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi lavada com água/ NaOH . A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando-se $\text{DCM} / \text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3$ (100% a 98%/2%) como eluente. As frações de produto foram coletadas e evaporadas. O resíduo também foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH_4HCO_3 (0,25% em água)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$). As frações de produto foram coletadas, evaporadas e co-evaporadas com CH_3CN . O resíduo foi solidificado em éter dietílico adicionando-se 1 ml de uma solução de $\text{HCl}/\text{éter}$ (1M). O sólido foi filtrado, lavado e secado, produzindo 0,15 g de composto (136).

Exemplo B.37

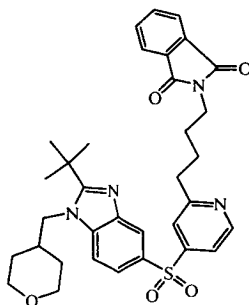
Preparação de

composto
(138)

Ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,0009 mol) foi adicionado em 2 porções a uma solução do intermediário (114) (0,0003 mol) em clorofórmio (10 ml) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi lavada com água/NaOH. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi apreendido em ácido acético (100%) (5 ml) e pó de Fe (0,1 g). Esta mistura foi agitada a 60°C durante 1 hora. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna utilizando-se DCM/CH₃OH:NH₃ (100% a 98%/2%) como eluente. As frações de produto foram coletadas e evaporadas. O resíduo também foi purificado por HPLC de fase reversa (elução de gradiente com tampão de NH₄HCO₃ (0,25% em água)/CH₃OH/CH₃CN). As frações de produto foram coletadas, concentradas e em seguida, extraídas com DCM. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE, 2-propanol e solução de 1M de H-Cl/éter (0,5 ml). O sólido foi filtrado, lavado e secado, produzindo 0,04 g de composto (138).

Exemplo B.38

a) Preparação de

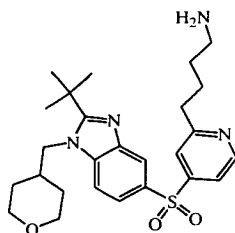


composto (169)

Uma mistura do intermediário (117) (0,0005 mol) em clorofórmio (20 ml) foi resfriada a 0°C. Ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (0,210 g) foi adicionado, e a mistura reacional agitada durante 2 horas. A camada orgânica separada foi lavada com solução aquosa de NaOH (1M), secada

(MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi adicionado ao ácido acético (6 ml). Em seguida, pó de Fe (0,280 g) foi adicionado. A mistura foi agitada a 60°C durante 90 minutos. A mistura foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre DCM e água. Esta mistura
 5 foi alcalinizada com NaHCO₃. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,220 g de composto (169).

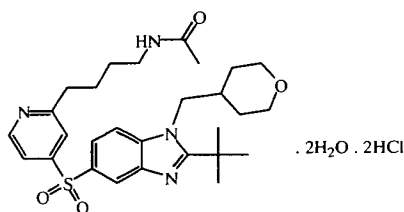
b) Preparação de



composto (139)

Uma mistura de composto (169) (0,0003 mol) e monohidrato de hidrazina (0,1 ml) em etanol (4 ml) foi agitada e refluxada durante 1 hora. A
 10 mistura reacional foi resfriada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM e água. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente: DCM/CH₃OH 90/10). As frações de produto desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,105 g
 15 de composto (139).

c) Preparação de

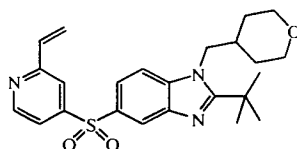


composto (141)

Trietilamina (0,06 ml) foi adicionada à uma mistura de composto (139) (0,0002 mol) em DCM (5 ml) a 0°C. Cloreto de acetila (0,0002 mol) foi adicionado à mistura reacional e em seguida, agitado durante 10 minutos em temperatura ambiente. A mistura reacional foi lavada com água e em segui-
 20 da, filtrada em Isolute. O solvente do filtrado foi evaporado sob um fluxo de N₂. O resíduo foi apreendido em acetato de etila e em uma solução de HCl em éter dietílico. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo 0,032 g de composto (141).

Exemplo B.39

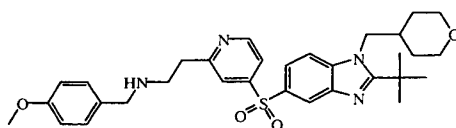
a) Preparação de



composto (142)

O Composto (18) (0,0045 mol), tributiletanano (0,0067 mol), tetrakis(trifenil-fosfina)paládio (0,33 g) e DMF (50 ml) foram desgaseificados em um vaso fechado. A mistura reacional foi agitada a 80°C durante 24 horas. 1,4-dioxano (100 ml) e fluoreto de potássio (2 g) foram adicionados. A mistura reacional foi filtrada em dicalito. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi apreendido em DCM e lavado com água. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH₄HCO₃ (0,25% em água)/CH₃OH/CH₃CN). As frações de produto foram coletadas, evaporadas e co-evaporadas com metanol até a secura completa, produzindo 0,75 g de composto (142).

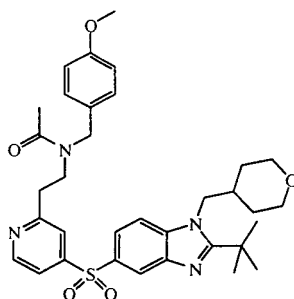
b) Preparação de



composto (157)

Uma mistura de composto (142) (0,0005 mol), 4-metoxibenzenometanamina (0,014 mol) e *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,003 mol) em *N,N*-dimetil-acetamida (5 ml) foi agitada durante 3 dias a 110°C. Depois de resfriar, a mistura reacional foi apreendida em água (20 ml) e acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi agitado durante a noite com descontaminante PS-benzaldeído (8 g) (capacidade: 1,2 mmol/g) em DCM (200 ml). O descontaminante foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado e purificado em sílica gel utilizando-se DCM/CH₃OH(7N de NH₃) (de 100:0 a 96:4) como eluente. As frações de produto foram coletadas e evaporadas até a secura. O resíduo foi utilizado como tal na próxima reação, produzindo 0,21 g de composto (157).

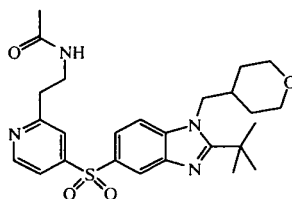
c) Preparação de



composto (172)

Em uma mistura de composto (157) (0,0003 mol) e *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,001 mol) em THF (10 ml) em temperatura ambiente, foi adicionado 1,1'-anidrido de ácido acético (0,0005 mol). A mistura reacional foi agitada em um vaso fechado a 35°C durante 1 hora. A mistura reacional foi apreendida em 100 ml de DCM e em seguida, lavada com 10 ml de água. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi utilizado como tal na próxima reação, produzindo 0,2 g de composto (172).

d) Preparação de

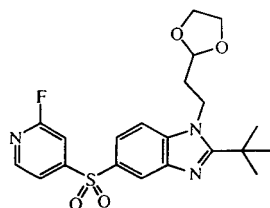


composto (158)

TFA (10 ml) foi adicionado ao composto (172) (0,0003 mol) em DCM (1 ml) em temperatura ambiente. O vaso foi fechado. A mistura reacional foi agitada durante 1 semana a 60°C. A mistura reacional foi resfriada, e o solvente evaporado. O resíduo foi apreendido em DCM e lavado com água. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em sílica gel utilizando-se DCM/CH₃OH(7N de NH₃) (de 100% a 96/4) como eluente. As frações de produto foram coletadas e evaporadas até a secura. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE e um pouco de 2-propanol. O sólido foi filtrado, lavado e secado, produzindo 0,095 g de composto (158).

Exemplo B.40

Preparação de

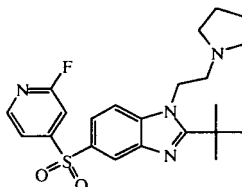


composto (165)

Uma solução do intermediário (138) (0,3 g, 0,000747 mol) em clorofórmio (livre de etanol) (10 ml) foi resfriada a 0°C. mCPBA (70%) (0,4 g, 3 equiv.) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 30 minutos a 0°C, e em seguida, durante 3 horas em temperatura ambiente. A reação foi extinguida com NaOH (1 N) e o produto cru foi extraído com clorofórmio. A camada orgânica separada foi lavada com água e salmoura, secada (Na₂SO₄), e o solvente foi evaporado para produzir 0,286 g de uma espuma branca. A espuma branca foi purificada por cromatografia de coluna de fase reversa. A fração de produto desejada foi coletada, preparada, e o solvente foi evaporado, produzindo 0,097 g de composto (165).

Exemplo B.41

Preparação de

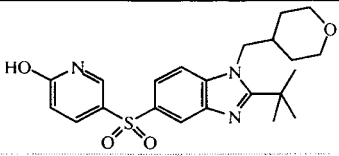
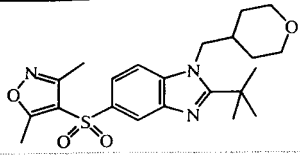
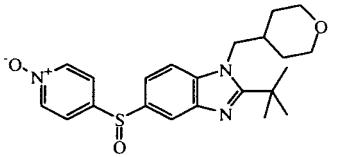
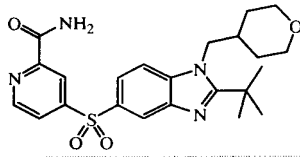
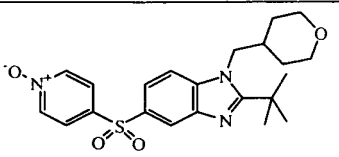
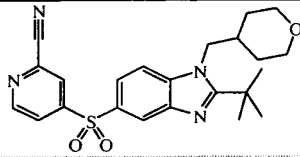
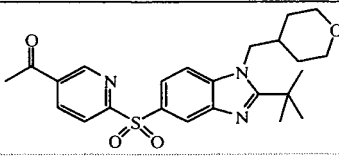
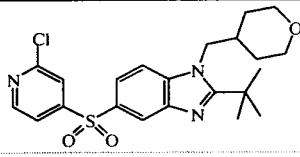
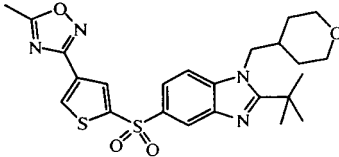
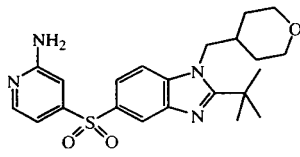
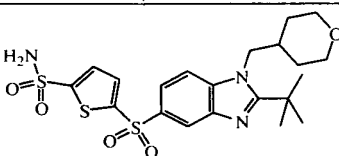
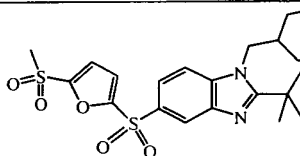
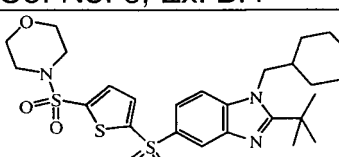
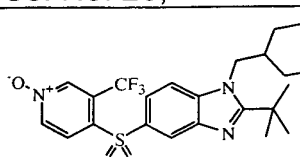


composto (144)

Uma mistura de 2-terc-butil-5-(2-fluoro-piridina-4-sulfonil)-1-[2-(1-óxi-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzoimidazol (0,0003 mol) em THF (150 ml) foi hidrogenada com paládio em carbono ativado (10%) como um catalisador. Depois de uma captação de hidrogênio (3 equiv.) o catalisador foi filtrado, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre DCM (10 ml) e água (1 ml). Esta mistura foi filtrada em Isolute. O solvente do filtrado foi evaporado (sob fluxo de N₂), produzindo 0,135 g de resíduo. 0,100 g de resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (eluição de gradiente com tampão de NH₄HCO₃ (0,25% em água)/CH₃OH/CH₃CN). As frações de produto desejadas foram coletadas, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi solidificado em DIPE, o precipitado foi filtrado e secado (vácuo, 40°C), produzindo 0,025 g de composto (144).

dos por analogia a um dos Exemplos anteriores.

Tabela F-1

	
Co. No,1; Ex. B.1	Co. No,15; Ex. B.4
	
Co. No. 2; Ex. B.2	Co. No. 16, Ex. B.4
	
Co. No. 3; Ex. B.2	Co. No. 17, Ex. B.4
	
Co. No. 4; Ex. B.3	Co. No. 18; Ex. B.4
	
Co. No. 5; Ex. B.1	Co. No. 19; Ex. B.5
	
Co. No. 6; Ex. B.4	Co. No. 20; Ex. B.4
	
Co. No. 7; Ex. B.4	Co. No. 21; Ex. B.4

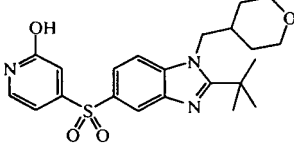
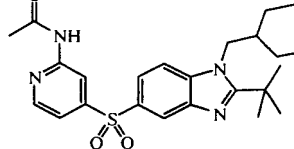
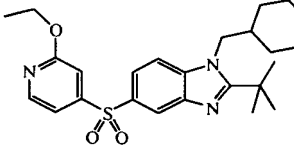
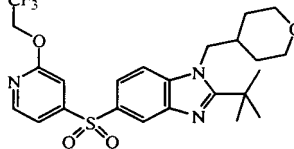
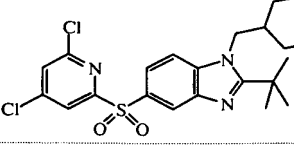
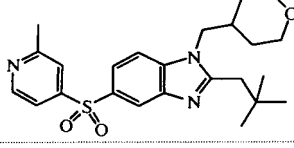
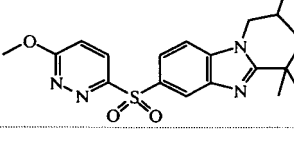
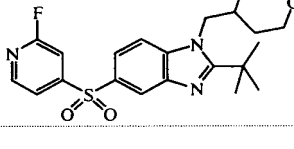
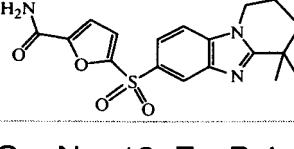
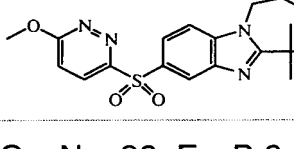
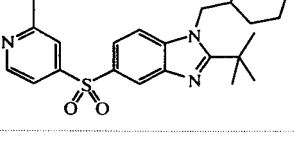
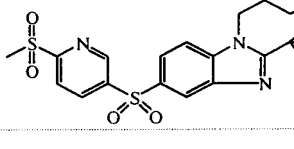
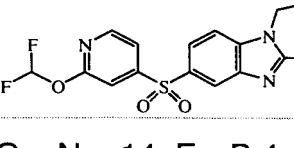
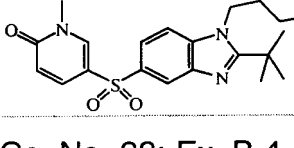
	
Co. No. 8; Ex. B.4	Co. No. 22; Ex. B.4
	
Co. No. 9; Ex. B.4	Co. No. 23; Ex. B.4
	
Co. No. 10; Ex. B.4	Co. No. 24; Ex. B.4
	
Co. No. 11; Ex. B.4	Co. No. 25; Ex. B.4
	
Co. No. 12; Ex. B.4	Co. No. 26; Ex. B.6
	
Co. No. 13; Ex. B.4	Co. No. 27; Ex. B.4
	
Co. No. 14; Ex. B.4	Co. No. 28; Ex. B.4

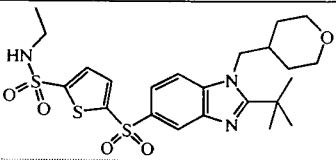
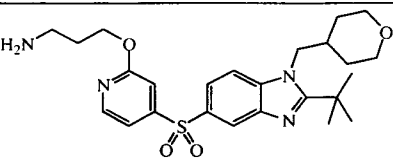
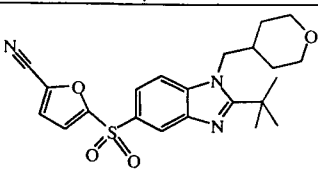
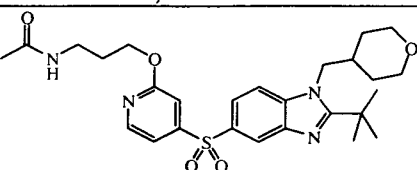
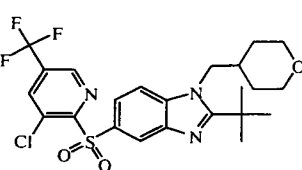
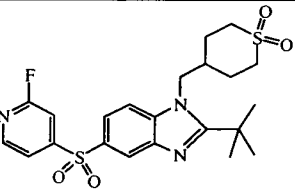
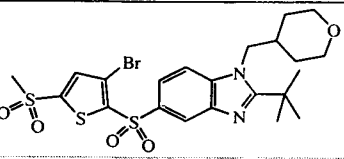
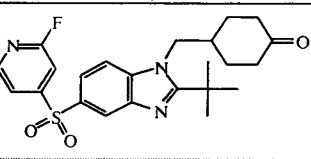
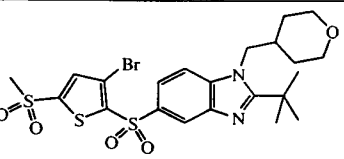
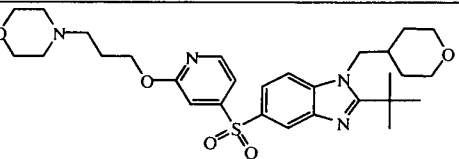
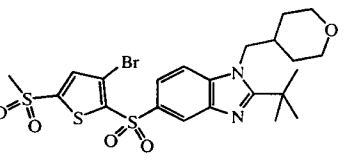
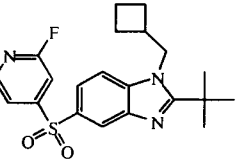
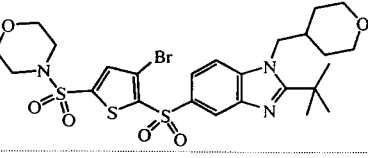
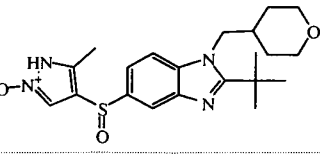
Tabela F-2

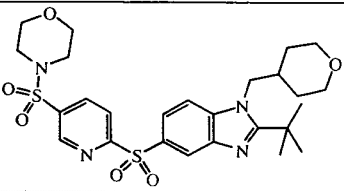
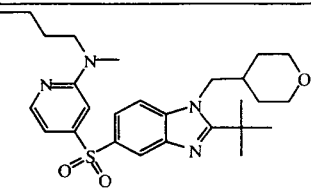
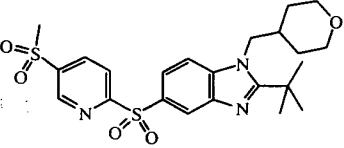
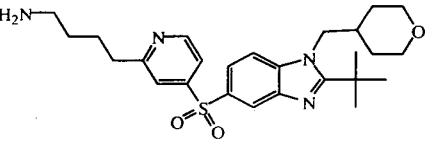
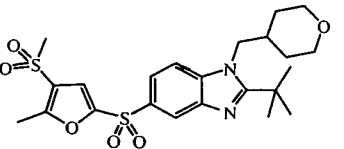
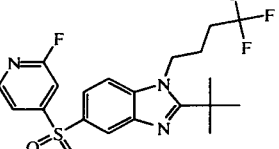
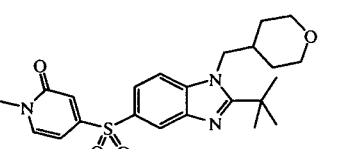
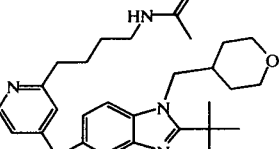
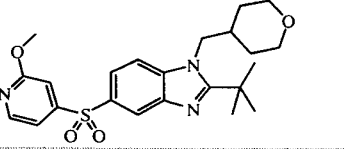
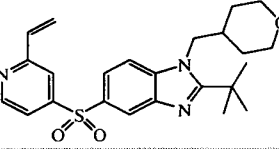
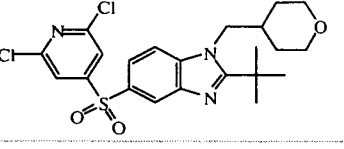
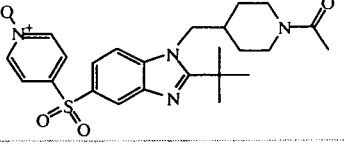
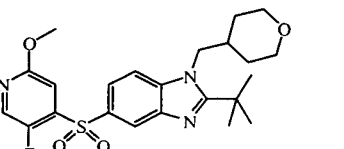
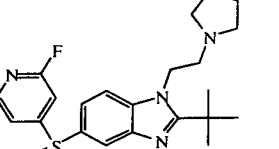
Co. No. 29; Ex. B.4	Co. No. 101; Ex. B.25
Co. No. 30; Ex. B.4	Co. No. 102; Ex. B.21
Co. No. 31; Ex. B.2	Co. No. 103; Ex. B.4
Co. No. 32; Ex. B.2	Co. No. 104; Ex. B.4
Co. No. 33; Ex. B.2	Co. No. 105; Ex. B.4
Co. No. 34; Ex. B.7	Co. No. 106; Ex. B.4
Co. No. 35; Ex. B.4	Co. No. 107; Ex. B.4
Co. No. 36; Ex. B.4	Co. No. 108; Ex. B.4

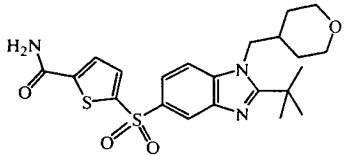
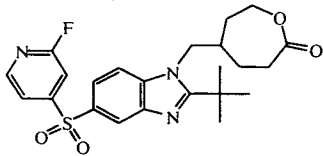
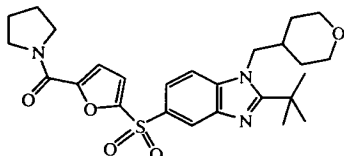
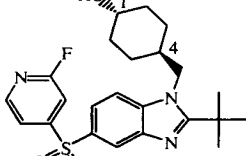
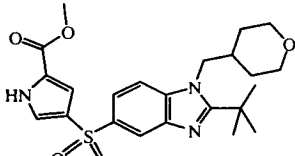
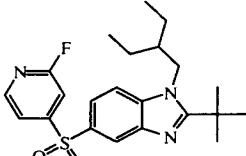
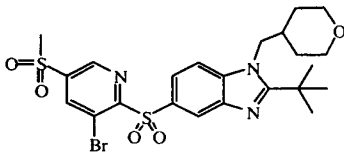
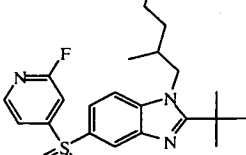
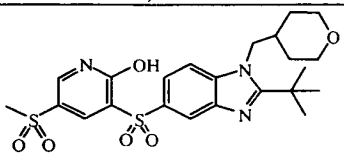
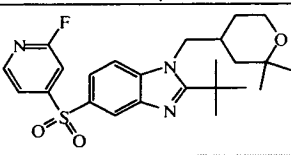
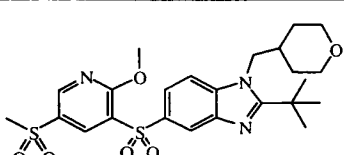
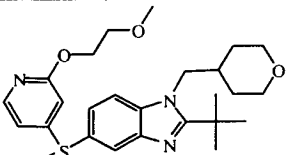
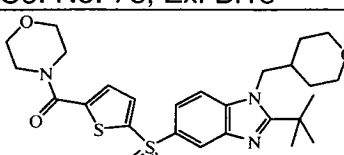
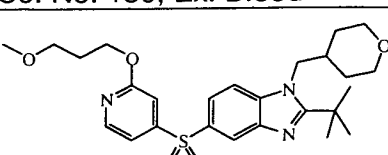
Co. No. 36; Ex. B.4	Co. No. 108; Ex. B.4
Co. No. 37; Ex. B.8b	Co. No. 109; Ex. B.4
Co. No. 38; Ex. B.8b	Co. No. 110; Ex. B.4
Co. No. 39; Ex. B.4	Co. No. 111; Ex. B.4
Co. No. 40; Ex. B.4	Co. No. 112; Ex. B.4
Co. No. 41; Ex. B.9	Co. No. 113; Ex. B.4
Co. No. 42; Ex. B.10a	Co. No. 114; Ex. B.4
Co. No. 43; Ex. B.11	Co. No. 115; Ex. B.4

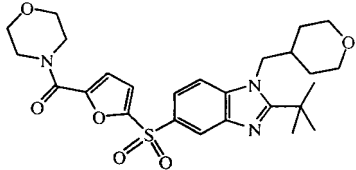
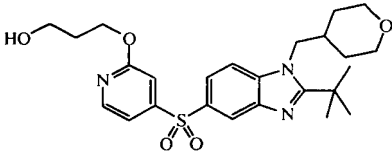
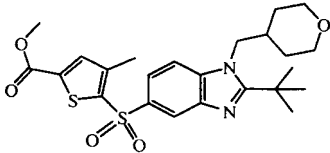
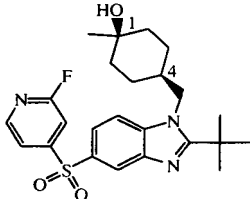
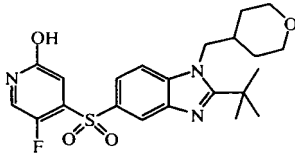
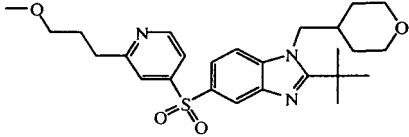
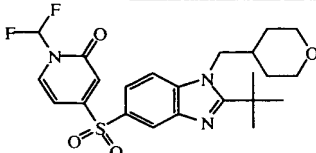
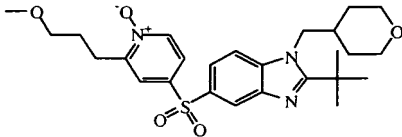
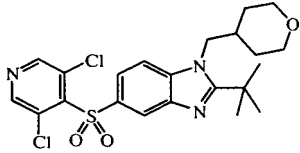
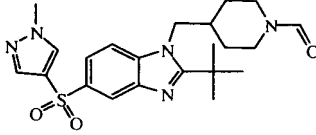
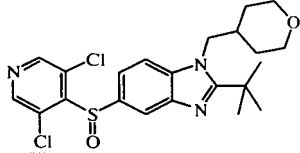
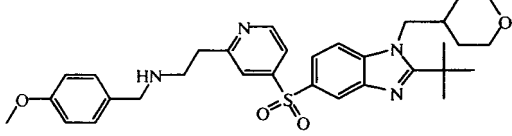
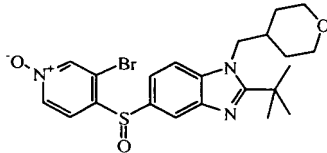
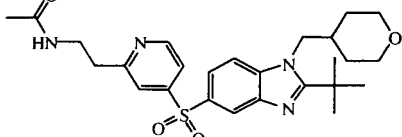
Co. No. 44; Ex. B.12	Co. No. 116; Ex. B.30a
Co. No. 45; Ex. B.13	Co. No. 117; Ex. B.30b
Co. No. 46; Ex. B.8a	Co. No. 118; Ex. B.31
Co. No. 47; Ex. B.14;. HCl	Co. No. 119; Ex. B.4
Co. No. 48; Ex. B.15c	Co. No. 120; Ex. B.4
Co. No. 49; Ex. B.10b	Co. No. 121; Ex. B.4
Co. No. 50; Ex. B.4	Co. No. 122; Ex. B.32
Co. No. 51; Ex. B.4	Co. No. 123; Ex. B.33a

Co. No. 52; Ex. B.4	Co. No. 124; Ex. B.34
Co. No. 53; Ex. B.16	Co. No. 125; Ex. B.34
Co. No. 54; Ex. B.4	Co. No. 126; Ex. B.33a
Co. No. 55; Ex. B.4	Co. No. 127; Ex. B.4
Co. No. 56; Ex. B.4	Co. No. 128; Ex. B.4
Co. No. 57; Ex. B.4	Co. No. 129; Ex. B.33d
Co. No. 58; Ex. B.14; . HCl	Co. No. 130; Ex. B.33d

	
Co. No. 59; Ex. B.4	Co. No. 131; Ex. B.33d
	
Co. No. 60; Ex. B.4	Co. No. 132; Ex. B.33f; . HCl
	
Co. No. 61; Ex. B.3	Co. No. 133; Ex. B.4
	
Co. No. 62; Ex. B.4	Co. No. 134; Ex. B.35b
	
Co. No. 63; Ex. B.14; . HCl	Co. No. 135; Ex. B.33b; ,3HCl
	
Co. No. 64; Ex. B.17; . CH ₃ SO ₂ OH	Co. No. 136; Ex. B.36; . HCl. H ₂ O
	
Co. No. 65; Ex. B.4	Co. No. 137; Ex. B.31

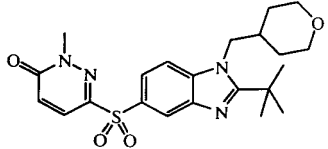
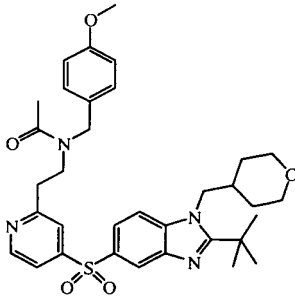
	
Co. No. 66; Ex. B.4	Co. No. 138; Ex. B.37; .2HCl. H ₂ O, 0,5Cl, 0,5H ₄ N
	
Co. No. 67; Ex. B.4	Co. No. 139; Ex. B.38b
	
Co. No. 68; Ex. B.4	Co. No. 140; Ex. B.4
	
Co. No. 69; Ex. B.4	Co. No. 141; Ex. B.38c; 2H ₂ O.2HCl
	
Co. No. 70; Ex. B.4	Co. No. 142; Ex. B.39a
	
Co. No. 71; Ex. B.4	Co. No. 143; Ex. B.21
	
Co. No. 72; Ex. B.4	Co. No. 144; Ex. B.41

	
Co. No. 73; Ex. B.4	Co. No. 145; Ex. B.4
	
Co. No. 74; Ex. B.4; . HCl	Co. No. 146; Ex. B.35a; 1,4-TRANS (relativo; mistura)
	
Co. No. 75; Ex. B.4	Co. No. 147; Ex. B.4
	
Co. No. 76; Ex. B.4	Co. No. 148; Ex. B.4
	
Co. No. 77; Ex. B.18	Co. No. 149; Ex. B.4
	
Co. No. 78; Ex. B.18	Co. No. 150; Ex. B.33d
	
Co. No. 79; Ex. B.4	Co. No. 151; Ex. B.33d

	
Co. No. 80; Ex. B.4	Co. No. 152; Ex. B. 33c
	
Co. No. 81; Ex. B.4	Co. No. 153; Ex. B.35c; 1,4-CIS (relative; mistura)
	
Co. No. 82; Ex. B.4	Co. No. 154; Ex. B.21
	
Co. No. 83; Ex. B.4	Co. No. 155; Ex. B.21
	
Co. No. 84; Ex. B.19	Co. No. 156; Ex. B.28
	
Co. No. 85; Ex. B.19	Co. No. 157; Ex. B.39b
	
Co. No. 86; Ex. B.20	Co. No. 158; Ex. B. 39d

Co. No. 87; Ex. B.20	Co. No. 159; Ex. B.26
Co. No. 88; Ex. B.20	Co. No. 160; Ex. B.4; 1,4-TRANS (relativo; mistura)
Co. No. 89; Ex. B.21	Co. No. 161; Ex. B.4
Co. No. 90; Ex. B.4	Co. No. 162; Ex. B.4; 1,4-CIS (relativo; mistura)
Co. No. 91; Ex. B.4	Co. No. 163; Ex. B.29
Co. No. 92; Ex. B.4	Co. No. 164; Ex. B.4

Co. No. 93; Ex. B.22; $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OH}$	Co. No. 165; Ex. B.40
Co. No. 94; Ex. B.23a	Co. No. 166; Ex. B.4
Co. No. 95; Ex. B.24	Co. No. 167; Ex. B.4
Co. No. 96; Ex. B.21	Co. No. 168; Ex. B.27
Co. No. 97; Ex. B.4	Co. No. 169; Ex. B.38a
Co. No. 98; Ex. B.4	Co. No. 170; Ex. B.15a
Co. No. 99; Ex. B.4	Co. No. 171; Ex. B.15b

	
Co. No. 100; Ex. B.23b	Co. No. 172; Ex. B. 39c

Identificação de composto

LMCS - Procedimento geral A

A medida por HPLC foi realizada utilizando-se um sistema Alliance HT 2790 (Waters) que compreende uma bomba quaternária com degaseificador, um auto-amostrador, um forno de coluna (conjunto a 40°C, a menos que de outra maneira indicado), um detector de disposição de diodo (DAD) e uma coluna como especificado nos respectivos métodos abaixo. O fluxo da coluna foi dividido em um espectrômetro de MS. O detector de MS foi configurado com uma fonte de ionização por eletrovaporização. Os espectros de massa foram adquiridos varrendo-se de 100 a 1000 em 1 segundo utilizando-se um tempo de exibição de 0,1 segundo. A voltagem de agulha capilar foi 3 kV e em temperatura de fonte foi mantida a 140 °C. Nitrogênio foi utilizado como o gás de nebulizador. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

15 LCMS - Procedimento geral B

A medida de LC foi realizada utilizando-se um sistema Acquity UPLC (Waters) que compreende uma bomba binária, um organizador de amostra, um aquecedor de coluna (conjunto a 55°C), um detector de disposição de diodo (DAD) e uma coluna como especificado nos respectivos métodos abaixo. O fluxo da coluna foi dividido a um espectrômetro de MS. O detector de MS foi configurado com uma fonte de ionização de eletrovaporização. Os espectros de massa foram adquiridos varrendo-se a partir de 100 a 1000 em 0,18 segundos utilizando-se um tempo de exibição de 0,02 segundos. A voltagem de agulha capilar foi 3,5 kV e a temperatura de fonte foi mantida a 140 °C. Nitrogênio foi utilizado como o gás de nebulizador. A a-

quisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLinx-Openlinx.

LCMS Método 1

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna Xterra MS C18 (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 1,6 ml/minuto. Três fases móveis (fase móvel A: 95% de 25 mM de acetato de amônio + 5 % de acetonitrilo; fase móvel B: acetonitrilo; fase móvel C: metanol) foram empregadas para executar uma condição de gradiente de 100% de A a 1% de A, 49% de B e 50% de C em 6,5 minutos, a 1 % de A e 99% de B em 1 minuto, e mantidas estas condições durante 1 minuto e reequilibrar com 100% de A durante 1,5 minuto. Um volume de injeção de 10 μ l foi utilizado. Voltagem cônica foi 10 V para o modo de ionização positiva e 20 V para o modo de ionização negativa.

Método de LCMS 2

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna C18 Atlantis (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 1,6 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: 70% de metanol + 30% de H₂O; fase móvel B: 0,1 % de ácido fórmico em H₂O/metanol 95/5) foram empregadas para executar uma condição de gradiente de 100 % de B a 5% de B + 95% de A em 12 minutos. Um volume de injeção de 10 μ l foi utilizado. Voltagem cônica foi 10 V para o modo de ionização positiva e 20 V para o modo de ionização negativa.

Método de LCMS 3

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em uma Cromolith (4,6 x 25 mm) com uma taxa de fluxo de 3 ml/minuto. Três fases móveis (fase móvel A: 95% de 25 mM de acetato de amônio + 5% de acetonitrilo; fase móvel B: acetonitrilo; fase móvel C: metanol) foram empregadas para executar uma condição de gradiente de 96% de A, 2% de B e 2% de C, a 49% de B e 49% de C em 0,9 minutos, a 100% de B em 0,3 minutos e mantidas durante 0,2 minutos. Um volume de injeção de 2 μ l foi utilizado. A voltagem cônica foi 10 V para o modo de ionização positiva e 20 V para o modo de ionização negativa.

Método de LCMS 4

Além do procedimento geral A: O aquecedor de coluna foi mantido a 60°C. HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 1,6 ml/minuto. Três fases móveis (fase móvel A: 95% de 25 mM de acetato de amônio + 5% de acetonitrilo; fase móvel B: acetonitrilo; fase móvel C: metanol) foram empregadas para executar uma condição de gradiente de 100% de A a 50% de B e 50% de C em 6,5 minutos, a 100% de B em 0,5 minuto e mantidas estas condições durante 1 minuto e reequilibrar com 100% de A durante 1,5 minuto. Um volume de injeção de 10 µl foi utilizado. A voltagem cônica foi 10 V para o modo de ionização positiva e 20 V para o modo de ionização negativa.

Método de LCMS 5

Além do procedimento geral B: UPLC de fase reversa (Cromatografia Líquida de Ultra Desempenho) foi realizada em uma coluna C18 de etilsiloxano/sílica ligada com ponte (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) com uma taxa de fluxo de 0,8 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: 0,1% de ácido fórmico em H₂O/metanol 95/5; fase móvel B: metanol) foram utilizadas para executar uma condição de gradiente de 95% de A e 5% de B a 5% de A e 95% de B em 1,3 minuto e mantidas durante 0,2 minuto. Um volume de injeção de 0,5 µl foi utilizado. A voltagem cônica foi 10 V para o modo de ionização positiva e 20 V para o modo de ionização negativa.

Método de LCMS 6

Além do procedimento geral A: HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna C18 Xbridge (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 1,6 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: 70% de metanol + 30% de H₂O; fase móvel B: 0,1 % de ácido fórmico em H₂O/metanol 95/5) foi empregado para executar uma condição de gradiente de 100 % de B a 5% de B + 95% de A em 12 minutos. Um volume de injeção de 10 µl foi utilizado. A voltagem cônica foi 10 V para o modo de ionização positiva e 20 V para o modo de ionização negativa.

Pontos de fusão

Para vários compostos, os pontos de fusão foram determinados com um DSC823e (Mettler-Toledo). Neste método, os pontos de fusão foram medidos com um gradiente térmico de 30°C/minuto. A temperatura máxima foi 400°C.

Para vários pontos de fusão dos compostos foram determinados com um mecanismo de ponto de fusão Büchi (em tubos capilares abertos). O meio de aquecimento foi um bloco de metal. A fusão da amostra foi observada visualmente por uma lente de aumento e um grande contraste de luz. Os pontos de fusão foram medidos com um gradiente térmico de 3 ou 10°C/minuto. A temperatura máxima foi 300 °C.

Para vários compostos, os pontos de fusão foram obtidos com uma bancada térmica Kofler, que consiste em uma placa aquecida com gradiente térmico linear, um ponteiro movel e uma escala de temperatura em graus Celsius.

Os valores são valores de pico ou faixas de fusão, e são obtidos com incertezas experimentais que são geralmente associados com este método analítico.

Tabela F-3: Dados analíticos. Tempo de retenção (R_t em minutos), pico (MH)⁺, procedimento de LCMS e dados fisico-químicos (ponto de fusão é definido como ponto de fusão).

Co. Nº	R_t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
3	4,51	430	1	-
4	5,14	456	1	ponto de fusão: >120 °C (Kofler)
5	5,92	501	1	ponto de fusão: 192-193 °C (Kofler)
6	5,08	498	1	ponto de fusão: 259 °C (Kofler)
7	1,19	568	5	ponto de fusão: 198 °C (Kofler)
10	6,13	482	1	ponto de fusão: 137,43 °C (DSC)
11	5,18	445	1	ponto de fusão: 174-180 °C (Kofler)
12	1,01	446	5	ponto de fusão: 234,8 °C (DSC)
13	5,26	428	1	ponto de fusão: 180,1 °C (DSC)

Co. Nº	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados físico-químicos
14	5,47	480	4	-
15	1,19	432	5	-
16	4,87	457	1	ponto de fusão: 247,1 °C (DSC)
17	5,51	439	1	ponto de fusão: 201,2 °C (DSC)
18	5,77	448	1	ponto de fusão: 201,0 °C (DSC)
19	4,85	429	1	ponto de fusão: 235,9 °C (DSC)
20	1,05	481	5	ponto de fusão: 165,2 °C (DSC)
21	5,24	498	1	ponto de fusão: 205,8 °C (DSC)
22	4,56	471	4	ponto de fusão: 262,3 °C (DSC)
23	5,79	512	4	ponto de fusão: 166,7 °C (DSC)
24	1,19	442	5	ponto de fusão: 207,1 °C (DSC)
26	6,29	429	1	sal de HCl
27	4,90	490	1	ponto de fusão: 200 °C (Kofler)
28	4,70	444	1	ponto de fusão: 170 °C (Kofler)
29	0,75	458	3	ponto de fusão: 220-222 °C (Kofler)
30	0,87	472	3	ponto de fusão: 195-197 °C (Kofler)
31	5,09	433	1	
32	4,95	440	1	
33	4,59	457	1	
34	0,81	430	3	
35	6,68	470	1	
36	1,27	437	3	ponto de fusão: 215-216 °C (Kofler)
37	6,33	513	1	ponto de fusão: 206-207 °C (Kofler)
38	6,42	509	1	
39	6,12	428	1	
40	1,15	461	5	ponto de fusão: 151 °C (Kofler)
41	1,08	463	5	ponto de fusão: 192 °C (Kofler)
42	4,79	458	1	ponto de fusão: 177-179 °C (Kofler)
43	5,33	439	1	ponto de fusão: 240 °C (Kofler)
44	4,63	457	1	ponto de fusão: 259 °C (Kofler)

Co. Nº	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
45	5,47	500	1	ponto de fusão: 191 °C (Kofler)
46	5,57	456	1	
47	5,11	498	1	ponto de fusão: 255-260 °C (Kofler) sal de HCl
48	5,74	487	1	ponto de fusão: 199 °C (Kofler)
49	5,35	472	1	ponto de fusão: 140 °C (Kofler)
50	5,59	456	1	ponto de fusão: 162 °C (Kofler)
51	5,43	439	1	ponto de fusão: 228 °C (Kofler)
52	5,66	444	1	ponto de fusão: 198 °C (Kofler)
53	5,35	477	1	ponto de fusão: 258 °C (Kofler)
55	5,35	475	1	ponto de fusão: 141,0 °C (Kofler)
56	1,05	492	5	ponto de fusão: 150-160 °C (Kofler)
57	1,09	497	5	ponto de fusão: 216 °C (Kofler)
58	4,79	497	4	ponto de fusão: 224,0 °C (DSC) sal de HCl
59	1,15	526	5	ponto de fusão: 158 °C (Kofler)
60	1,17	428	5	ponto de fusão: 145,5-145,7 °C (Buchi)
61	6,03	516	1	
62	1,17	575	5	ponto de fusão: 200 °C (Kofler)
63	veja o composto 62 (base livre)			ponto de fusão: 219,36 °C (DSC) sal de HCl
64	veja o composto 62 (base livre)			ponto de fusão: 216,3 °C (DSC) metanossulfonato-sal
65	1,26	646	5	ponto de fusão: 230 °C (Kofler)
66	1,11	563	5	ponto de fusão: 224 °C (Kofler)
67	1,01	492	5	ponto de fusão: 183 °C (Kofler)
68	5,35	495	1	ponto de fusão: 204-205 °C (Kofler)
69	4,73	444	1	ponto de fusão: 216 °C (Kofler)
70	5,79	444	1	
71	5,53	482	4	ponto de fusão: 198 °C (Kofler)

Co. Nº	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
72	1,28	462	5	ponto de fusão: 139,6-140,2 °C (Büchi)
73	1,02	462	5	ponto de fusão: 209,4 °C (DSC)
74	1,14	500	5	ponto de fusão: 108,5 °C (DSC) sal de HCl
75	1,04	460	5	ponto de fusão: 231 °C (Kofler)
76	5,31	570	1	
77	4,91	507	1	
78	5,29	522	1	
79	1,08	532	5	ponto de fusão: 184,6 °C (DSC)
80	5,15	516	1	ponto de fusão: 172,1 °C (DSC)
81	1,26	491	5	ponto de fusão: 185,8 °C (DSC)
82	1,04	448	5	ponto de fusão: 291,8-294,6 °C (Büchi)
83	4,89	480	4	
84	5,98	482	1	ponto de fusão: 242,9 °C (DSC)
85	5,65	466	1	ponto de fusão: 192,9 °C (DSC)
86	4,40	492	1	
87	4,89	508	1	ponto de fusão: 205,3 °C (DSC)
88	5,20	476	1	ponto de fusão: 184,7 °C (DSC)
89	4,72	444	1	ponto de fusão: 215,3 °C (DSC)
90	5,64	600	1	ponto de fusão: 113,9 °C (DSC)
91	5,44	600	1	ponto de fusão: 164,4 °C (DSC)
92	1,02	456	5	ponto de fusão: 161,1 °C (DSC)
93	5,49	439	1	ponto de fusão: 215,7 °C (DSC) sal de metanossulfonato
94	0,98	431	5	ponto de fusão: 218,3 °C (DSC)
95	4,87	482	1	
96	4,39	487	4	ponto de fusão: 247,2 °C (DSC)
98	1,07	439	5	ponto de fusão: 224,5-226,7 °C (Büchi)
99	1,23	482	5	ponto de fusão: 140,5-142,3 °C (Büchi)

Co. Nº	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
100	4,89	445	1	ponto de fusão: 224,3 °C (DSC)
101	4,88	472	1	ponto de fusão: 290,1 °C (DSC)
102	4,67	458	4	ponto de fusão: 231,7 °C (DSC)
103	4,91	444	1	ponto de fusão: 259,7 °C (DSC)
104	1,03	439	5	ponto de fusão: 100,0-105,0 °C (Büchi)
105	1,23	482	5	ponto de fusão: 139,5-141,0 °C (Büchi)
106	1,29	471	5	ponto de fusão: 168,0-169,5 °C (Büchi)
107	5,06	429	1	ponto de fusão: 179,7 °C (DSC)
108	1,30	512	5	
110	1,19	482	5	ponto de fusão: decomposição a 190 °C (Büchi)
111	1,13	445	5	ponto de fusão: decomposição a 170 °C (Büchi)
112	5,06	459	1	ponto de fusão: 196,7 °C (DSC)
113	5,74	446	4	ponto de fusão: 179,8 °C (DSC)
114	5,17	473	1	ponto de fusão: 193,9 °C (DSC)
115	4,07	460	4	
116	3,87	443	4	
117	4,61	485	1	ponto de fusão: 199,4 °C (DSC)
118	0,99	417	5	
119	1,28	482	5	
120	6,79	418	1	ponto de fusão: 131,5 °C (DSC)
121	5,04	515	1	ponto de fusão: 182,3 °C (DSC)
122	5,65	478	4	
123	4,24	514	4	ponto de fusão: 217,2 °C (DSC)
124	5,43	474	1	
125	5,94	474	1	
126	4,83	501	4	ponto de fusão: 148,3 °C (DSC)
127	5,58	404	4	ponto de fusão: 135,4 °C (DSC)
128	5,09	446	4	ponto de fusão: 177,8 °C (DSC)

Co. Nº	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
129	4,67	515	1	ponto de fusão: 119,4 °C (DSC)
131	4,46	487	1	
132	6,53	529	6	sal de HCl
133	5,77	480	6	ponto de fusão: 220,8 °C (DSC)
134	1,18	444	5	ponto de fusão: 164,8 °C (DSC)
136	8,02	402	6	sal de HCl ponto de fusão: 184,3 °C (DSC)
137	0,99	417	5	
138	5,73	499	4	. 2HCl . H ₂ O . 0,5Cl . 0,5H ₄ N
139	4,36	485	1	
140	5,95	444	1	ponto de fusão: 138,9 °C (DSC)
141	6,31	527	6	sal de HCl
142	7,03	440	6	
143	4,97	471	6	
144	5,76	431	1	ponto de fusão: 115,5 °C (DSC)
145	5,13	460	1	
146	7,17	446	2	ponto de fusão: 163,6 °C (DSC)
147	6,68	418	1	ponto de fusão: 130,9 °C (DSC)
148	1,41	418	5	
149	5,70	460	4	ponto de fusão: 159,4 °C (DSC)
150	7,08	488	6	ponto de fusão: 142,9 °C (DSC)
151	7,51	502	6	ponto de fusão: 106,5 °C (DSC)
152	6,62	488	6	ponto de fusão: 161,5 °C (DSC)
154	6,89	486	6	ponto de fusão: 143,4 °C (DSC)
155	6,32	502	6	
156	4,74	444	6	ponto de fusão: 213,9 °C (DSC)
157	5,16	577	1	
158	4,60	499	1	ponto de fusão: 160,3 °C (DSC)
159	6,74	485	2	ponto de fusão: 181,2 °C (DSC)
160	5,91	460	1	

Co. Nº	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados fisico-químicos
161	1,08	475	5	
162	6,14	460	1	ponto de fusão: 133,5 °C (DSC)
163	5,15	442	1	ponto de fusão: 201,5 °C (DSC)
164	5,97	457	1	ponto de fusão: 122,0 °C (DSC)
165	1,20	434	5	
166	5,16	442	1	ponto de fusão: 277,5 °C (DSC)
167	6,41	470	1	ponto de fusão: 137,7 °C (DSC)
168	5,95	458	2	ponto de fusão: 166,2 °C (DSC)
170	1,02	444	3	ponto de fusão: 156,0 °C (Kofler)
171	4,86	477	1	
172	5,73	619	1	

Table F-4: Dados analíticos – Tempo de retenção (R_t em minutos), (MH)⁺ pico, procedimento de LCMS e dados fisico-químicos (m.p. é definido como ponto de fusão).

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	Procedimento	Dados físico-químicos
1	0,83	428	3	
2	0,74	412	3	
8	4,10	428	4	m.p.: >300 °C (Kofler)
97	4,89	510	4	m.p.: 152,9 °C (DSC)
9	6,16	456	1	m.p.: 174 °C (Kofler)
25	5,05	430	4	m.p.: 171,3 °C (DSC)

C. Exemplos farmacológicos

5 C.1 Inibição de cAMP com respeito a ativação dos receptores CB1 e CB2 humanos

A atividade funcional dos compostos teste foi avaliada medindo-se sua potência para inibir a produção de cAMP ativada por forskolina na ativação do receptor de CB1 humano (hCB1) ou CB2 humano (hCB2) através dos ensaios de fluorescência resolvida com o tempo homogênea (HTRF).

As células CHO-K1 estavelmente transfectadas com hCB1 ou hCB2 foram cultivadas até 80-90% de confluência em frascos T175 Falcon

em meio de cultura DMEM/NUT MIX F-12 complementado com Solução A a 2% ($5 \cdot 10^6$ IU/l de penicilina G, 5 g/l de sulfato de estreptomicina, 5,5 g/l de piruvato, 14,6 g/l de L-glutamina, 1M de NaOH) e soro de bezerro fetal a 10%. Antes das experiências, o meio foi removido, as células foram lavadas
5 com PBS / EDTA (140 mM de NaCl, 1 mM de $\text{Na}_2\text{-EDTA}$, 8 mM de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 8,5 mM de KH_2PO_4 , 2,7 mM de KCl, 21 mM de glicose), re-suspensas em tampão de estimulação (HBSS 1x, IBMX 1mM, Hepes 5mM, MgCl_2 10mM, BSA 0,1%, pH 7,4). As células foram diluídas em uma concentração de $8 \cdot 10^5$ células/ml para experiências com hCB1 e 106 células/ml
10 para experiências com hCB2. Os ensaios foram realizados utilizando o *kit* cAMP Dynamic HTRF (CIS bio internacional, France) de acordo com as recomendações do fabricante.

Para CB1, cada cavidade de uma placa de ensaio de poliestireno preta de base plana de 96 (Costar) foi preenchida com 25 μl de tampão
15 de estimulação contendo 6 μM de forskolina e composto teste (em 2% de DMSO), 2% de DMSO ou 2 μM de CP55490 (em 2% de DMSO). Em seguida, 25 μl das células diluídas foram adicionados (20,000 células/cavidade). Depois de 30 minutos de incubação no escuro em temperatura ambiente, 25 μl de cAMP-XL665 e 25 μl de criptato anti-cAMP (ambos em uma diluição
20 final de 1/80) foram adicionados nas células.

Para CB2, cada cavidade de uma placa de ensaio de poliestireno preta de base plana de 384 (Costar) foi preenchida com 10 μl de tampão
de estimulação que contém 15 μM de forskolina, e composto teste (em 3% de DMSO), 3% de DMSO ou 10 μM de Win55212-2 (em 3% de DMSO). Em
25 seguida, 20 μl das células hCB2-CHO-K1 diluídas foram adicionados (20.000 células/cavidade). Depois de 30 minutos de incubação no escuro em temperatura ambiente, 10 μl de cAMP-XL665 e 10 μl de criptato anti-cAMP (ambos em uma diluição final de 1/100) foram adicionados nas células.

30 Depois do equilíbrio das misturas de reação durante 1 a 24 horas no escuro em temperatura ambiente, a fluorescência foi medida a 665 nm e 620 nm utilizando-se uma contadora de fluorescência de microplaca

- Discovery (Perkin Elmer), e a relação de sinal de 665 nm / 620 nm foi calculada. As relações de sinal dos compostos teste foram expressas, em relação às relações de sinal do controle de DMSO (relação de sinal máxima, nenhuma inibição de cAMP) e CP55490 ou WIN55212-2 para hCB1 e hCB2, respectivamente (relação de sinal mínima, inibição máxima de cAMP). A partir das curvas de resposta de dose geradas para cada composto teste, a dose na qual 50% da inibição máxima de nível de cAMP são observados (EC_{50} , expressada nas Tabelas como valores de $pEC_{50} = -\log(EC_{50})$) e o nível de inibição alcançado com 10 μM do composto teste comparado a um CP55490 (para hCB1) ou WIN55212-2 (para hCB2) foi calculado.

Tabela C-1: valores de pEC_{50} para agonismo de CB-1 e CB-2

Co. No.	CB2 pEC_{50}	CB1 pEC_{50}	relação de agonismo de CB2 sobre agonismo de CB1
1	8,30	< 5	> 1995
2	7,42	< 5	> 263
3	8,76	6,16	398
4	8,72	5,49	1679
5	9,43	6,59	676
7	8,74	< 5	> 5495
8	8,51	5,33	1514
9	9,48	5,85	4266
10	9,13	5,02	12883
11	8,90	7,22	48
12	8,81	6,33	302
13	8,90	5,69	1622
14	9,11	5,42	4898
15	8,98	6,24	556
16	8,63	6,07	359
17	8,80	5,03	5821
18	9,17	6,20	933
19	8,95	6,14	638

Co. No.	CB2 pEC50	CB1 pEC50	relação de agonismo de CB2 sobre agonismo de CB1
20	8,90	6,36	347
21	8,42	5,00	2630
22	8,95	5,70	1758
23	8,99	6,39	398
24	8,66	6,05	407
25	9,09	6,39	495
26	9,10	6,27	676
27	9,15	< 5	> 14125
28	8,54	< 5	> 3467
29	8,50	5,88	417
30	8,77	5,28	3055
31	8,92	6,37	353
32	8,59	5,12	2951
33	8,51	5,24	1884
34	8,80	5,13	4732
35	9,39	7,49	79
36	9,17	7,14	108
37	9,03	< 5,00	> 10839
38	8,56	< 5,00	> 3631
39	8,77	5,69	1216
40	8,97	6,68	193
42	9,20	6,97	168
42	8,40	< 5,00	> 2512
43	9,00	5,79	1622
44	8,70	6,90	64
45	8,52	< 5,00	> 3311
46	8,98	5,41	3758
47	8,77	5,83	871
48	9,24	6,70	347

Co. No.	CB2 pEC50	CB1 pEC50	relação de agonismo de CB2 sobre agonismo de CB1
49	8,33	< 5,00	> 2138
50	9,16	5,35	6457
51	8,91	7,05	73
52	9,16	6,64	331
53	8,43	5,65	607
54	9,03	6,91	133
55	8,64	6,08	363
56	8,58	< 5,00	> 3802
57	8,96	5,84	1328
58	9,08	5,74	2188
59	8,95	5,64	2018
60	8,98	6,18	638
61	8,95	6,82	135
62	9,23	5,71	3299
63	9,01	5,55	2818
64	9,32	5,73	3920
65	8,53	< 5,00	> 3388
66	7,83	< 5,00	> 676
67	8,37	< 5,00	> 2344
68	8,51	6,44	116
69	8,76	6,16	398
70	9,26	5,85	2570
71	9,13	< 5,00	> 13490
72	9,17	5,99	1525
73	8,86	6,93	84
74	8,50	5,68	668
75	8,38	5,02	2291
76	7,92	< 5,00	> 832
77	8,71	5,59	1303

Co. No.	CB2 pEC50	CB1 pEC50	relação de agonismo de CB2 sobre agonismo de CB1
78	8,14	< 5,00	> 1380
79	8,53	5,80	543
80	8,38	4,98	2483
81	9,30	5,97	2138
82	8,41	5,80	407
83	8,70	6,39	209
84	8,90	6,21	490
85	9,03	6,08	891
86	7,92	< 5,00	> 832
87	8,67	5,64	1072
88	8,63	5,90	537
89	7,95	< 5,00	> 891
90	8,57	< 5,00	> 3715
91	8,30	5,00	1995
92	8,16	5,53	437
93	8,83	< 5,00	> 6761
94	8,60	5,57	1059
95	8,24	< 5,00	> 1738
96	8,70	< 5,00	> 5012
97	8,73	5,41	2065
98	9,02	6,13	794
99	8,88	6,03	700
100	8,80	6,00	631
101	8,60	6,83	58
102	8,30	5,04	1820
103	8,15	5,68	295
104	9,13	7,06	117
105	8,80	6,32	295
106	9,14	6,50	432

Co. No.	CB2 pEC50	CB1 pEC50	relação de agonismo de CB2 sobre agonismo de CB1
107	8,62	5,81	646
108	8,59	< 5,00	> 3890
109	9,09	6,58	324
110	9,26	5,98	1905
111	8,94	6,37	372
112	8,31	< 5,00	> 2030
113	8,58	6,10	302
115	8,43	5,44	977
116	8,23	5,24	966
117	8,35	6,01	219
118	8,75	6,11	437
119	8,15	< 5,00	> 1413
120	8,64	< 5,00	> 4365
121	8,51	5,55	912
122	9,01	7,00	102
123	8,38	< 5,00	> 2399
124	7,84	< 5,00	> 692
125	8,60	< 5,00	> 3981
126	9,07	6,02	1129
127	8,78	< 5,00	6026
128	8,68	< 5,00	> 4786
129	7,81	5,02	617
130	8,64	< 5,00	> 4315
131	7,80	< 5,00	> 631
132	8,85	< 5,00	> 7079
133	8,40	< 5,00	> 2512
134	8,86	5,42	2786
135	8,66	< 5,00	> 4571
136	9,36	< 5,00	> 22734

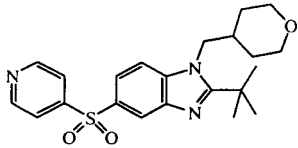
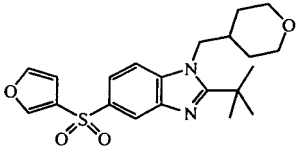
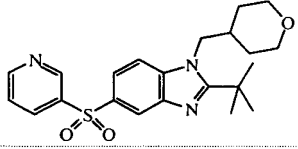
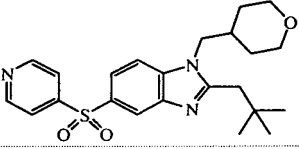
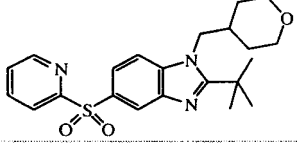
Co. No.	CB2 pEC50	CB1 pEC50	relação de agonismo de CB2 sobre agonismo de CB1
137	8,95	6,11	687
138	8,76	6,08	473
139	7,88	< 5,00	> 759
141	8,25	< 5,00	> 1792
142	9,02	5,87	1413
143	7,77	< 5,00	> 589
144	8,49	< 5,00	> 3090
145	8,49	< 5,00	> 3090
146	8,60	< 5,00	> 3981
147	9,02	< 5,00	> 10471
148	9,59	< 5,00	> 38905
149	8,90	< 5,00	> 8035
150	8,90	6,09	638
151	9,32	5,41	8035
152	8,93	5,44	3090
153	9,07	< 5,00	> 11749
154	8,95	< 5,00	> 9016
155	8,60	< 5,00	> 3951
156	8,39	5,60	617
157	8,46	< 5,00	> 2884
158	8,85	5,08	5888
159	8,67	< 5,00	> 4677
160	8,37	< 5,00	> 2344
161	8,74	5,28	2951
162	9,44	< 5,00	> 27542
165	7,97	< 5,00	> 923
168	8,09	< 5,00	> 1230

C.2 Dados Comparativos

A Tabela C.2 lista vários derivados de sulfonil benzimidazol que transportam uma porção heterocíclica não substituída sobre o grupo sulfoni-

la. Estes compostos são abrangidos por referência WO-2006/048754.

Tabela C-2

	
Co. No.A	Co. No.D
	
Co. No.B	Co. No.E
	
Co. No.C	

- 5 A relação de agonismo de CB2 sobre agonismo de CB1 dos compostos A a E, foi medida utilizando-se os mesmos procedimentos como descrito no Exemplo Farmacológico C.1. A Tabela C-3 listas a relação de CB2 sobre CB1 comparada com a relação de CB2 sobre CB1 para os compostos de fórmula (I), que estruturalmente diferem pela presença de um substituinte na porção heterocíclica no grupo sulfonila.

Tabela C-3: comparação entre os compostos da técnica A a E e os compostos da presente invenção

Co. No.	relação de CB2 sobre agonismo de CB1	Co. No.	relação de CB2 sobre agonismo de CB1
A	215	3	398
	215	8	1514
	215	9	4266
	215	14	4898
	215	17	5821
	215	19	638
	215	21	2630
	215	22	1758

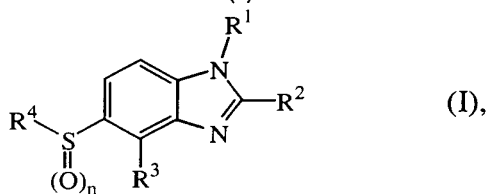
Co. No.	relação de CB2 sobre agonismo de CB1	Co. No.	relação de CB2 sobre agonismo de CB1
	215	23	398
	215	25	495

B	30	1	1995
	30	28	3467
C	36	4	1679
	36	10	12883
D	26	12	302
	26	20	346
E	219	24	407

Os compostos da presente invenção são agonistas de CB2 mais seletivos do que os compostos da técnica A a E.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



o sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis e as formas estere-

5 oquimicamente isoméricas destes, em que

n é um número inteiro 1 ou 2;

R¹ é C₂₋₆ alquila;

C₁₋₆ alquila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de halo, hidróxi, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi, ciano, nitro, amino, e mono- ou di(C₁₋₄ alquil)amino;

C₁₋₆ alquila substituída com um grupo cíclico selecionado a partir de C₃₋₈cicloalquila, oxoC₃₋₈ cicloalquila, C₅₋₈ cicloalquenila, biciclo[2.2.1]hept-2-enila, biciclo[2.2.2]octanila e biciclo[3.1.1]heptanila, em que o referido grupo cíclico é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, cada qual independentemente selecionado a partir de halo, hidróxi, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi, ciano, nitro, NR⁵R⁶ ou CONR⁵R⁶, em que R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou C₁₋₄ alquila; ou

C₁₋₆ alquila substituída com um heterociclo selecionado a partir de pirrolidinila, piperidinila, homopiperidinila, piperazinila, morfolinila, tetrahydrofuranila, tetrahidropiranila, 1,1-dioxo-tetraidro-tiopiranila, [1,3]dioxolanila, [1,4]dioxolanila, [1,3]dioxanila, 5-oxo-pirrolidin-2-ila ou 2-oxo-oxepanila; em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes, cada qual independentemente selecionado a partir de C₁₋₄ alquila, polialoC₁₋₄ alquila, halo, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi, ciano, trifluorometila, COR⁵, COOR⁵, CONR⁵R⁶, SO₂R⁵ em que R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou C₁₋₄ alquila ou polialoC₁₋₄ alquila;

R² é C₂₋₆ alquila;

C₁₋₆ alquila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada qual independentemente selecionado a partir de halo, hidróxi, C₁₋₄ alquila, C₃₋₆

cicloalquila, C₁₋₄ alquilóxi, polialoC₁₋₄ alquilóxi, trifluorometila, ciano, nitro, NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸ ou NHCOR⁷, em que R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C₁₋₄ alquila ou polialoC₁₋₄ alquila;

C₃₋₆ alquenila;

5

C₃₋₆ alquinila;

C₃₋₆ cicloalquila; ou

grupo cíclico selecionado a partir de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetraidrofurana, tetraidropirana, [1,3]dioxolanila, [1,3]dioxanila, [1,4]dioxanila, 5-oxo-pirrolidin-2-ila, biciclo[2.2.1]hept-2-enila, e biciclo[3.1.1]heptanila; em que o referido grupo cíclico é opcionalmente substituído independentemente com um ou dois substituinte que cada selecionado a partir de C₁₋₄ alquila, halo, hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi, ou trifluorometila;

10

R³ é hidrogênio, halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi, trifluorometila ou ciano;

15

R⁴ é heteroarila;

heteroarila é selecionado a partir de *N*-óxi-piridinila, *N*-óxi-piridazinila, *N*-óxi-pirimidinila ou *N*-óxi-pirazinila; ou

selecionado a partir de furanila, tiofenila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, tiazolila, triazolila, tetrazolila, isotiazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, *N*-óxi-piridinila, *N*-óxi-piridazinila, *N*-óxi-pirimidinila, *N*-óxi-pirazinila ou 2-oxo-1,2-diidro-piridinila, cada qual substituído com 1, 2 ou 3 substituintes cada qual independentemente selecionado a partir de halo; hidróxi; C₁₋₄ alquila; C₃₋₆ cicloalquila; C₂₋₆ alquenila; C₂₋₆ alquenila substituída com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de halo; C₂₋₆ alquinila; C₂₋₆ alquinila substituída com C₁₋₄ alquilóxi; C₁₋₄ alquilóxi; C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila; polialoC₁₋₄ alquila; polialoC₁₋₄ alquilóxi; ciano; nitro; NR⁹R¹⁰; R¹¹-carbonila; R¹¹-SO₂ -; C₁₋₄ alquila substituída com hidróxi, NR⁹R¹⁰, R¹¹-carbonila ou R¹¹-SO₂-; oxadiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₄ alquila, polialoC₁₋₄ alquila ou C₃₋₆ cicloalquila; ou

20

25

30

dioxolanila opcionalmente substituída com 1 ou 2 C₁₋₄ alquila; C₁₋₄ alquilóxi substituído com hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi, C₁₋₄ alquilcarbonilamino, C₁₋₄ alquiloxicarbonilamino, amino, di(C₁₋₄ alquil)amino ou morfolinila; C₁₋₄ alquilcarboni-

laminoC₁₋₄ alquilamino; C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquilamino;

em que R⁹ e R¹⁰ são independentemente do outro, selecionado a partir de hidrogênio, C₁₋₄ alquila, polialoC₁₋₄ alquila, aminossulfonila, ou C₁₋₈ alquilsulfonila; ou R¹¹-carbonila;

5 em que R⁹ e R¹⁰ são empregados juntos com o átomo de nitrogênio que transporta R⁹ e R¹⁰, pode formar um anel de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila; e

em que R¹¹ é C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi, hidróxi, amino, mono- ou di-(C₁₋₄ alquil)amino, (hidroxiC₁₋₄ alquil)amino, (C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquil)amino, di(C₁₋₄ alquil)aminoC₁₋₄ alquila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, N-metil-piperazinila, ou C₁₋₄ alquila substituída com hidróxi, C₁₋₄ alquilóxi, trifluorometila, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, N-metil-piperazinila ou 2-oxo-imidazolidin-1-ila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que n é 2.

15 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ é C₁₋₆ alquila substituída com um grupo cíclico selecionado a partir de C₃₋₈ cicloalquila ou tetraidropiranila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que R² é C₁₋₆ alquila.

20 5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que R⁴ é N-óxi-piridinila.

6. Composto, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 5, em que R⁴ é furanila, tiofenila, oxadiazolila, piridinila ou piridazinila; cada qual substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada qual independentemente selecionado a partir de halo; hidróxi; C₁₋₄ alquila; C₁₋₄ alquilóxi; polialoC₁₋₄ alquila; polialoC₁₋₄ alquilóxi; ciano; NR⁹R¹⁰; R¹¹-carbonila; R¹¹-SO₂-; ou oxadiazolila opcionalmente substituída com C₁₋₄ alquila; em que R⁹ e R¹⁰ são independentemente do outro, selecionados a partir de hidrogênio ou R¹¹-carbonila; e em que R¹¹ é C₁₋₄ alquila, amino ou morfolinila.

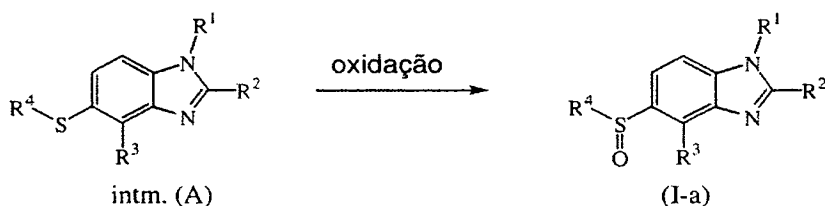
30 7. Composição farmacêutica, que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente ativa de um composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 6.

8. Processo, para preparar uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, em que uma quantidade terapeuticamente ativa de um composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 6, é intimamente misturada com um veículo farmacêuticamente aceitável.

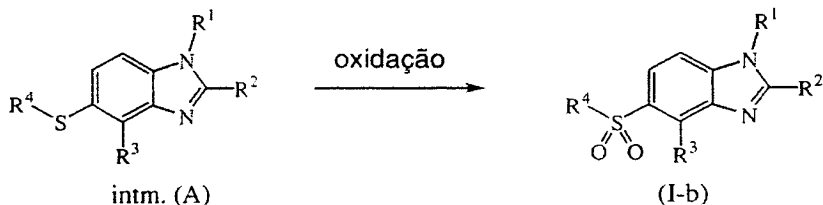
5 9. Composto, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 6, para uso como um medicamento.

10 10. Composto, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 6, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição ou uma doença mediada por atividade de receptor de canabinóide 2, em particular atividade agonística de CB2.

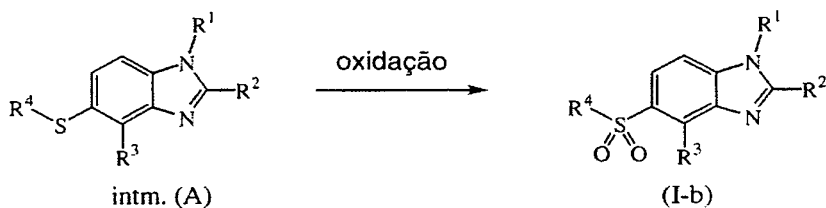
15 11. Processo para preparar um composto de fórmula (I-a), definido como um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que n é 1, oxidando-se por S um intermediário (A), em que R¹, R², R³ e R⁴ são como definido na reivindicação 1, com um agente de oxidação tais como, NaIO₄, *tert*-butiloxicloreto, nitritos de acila, perborato de sódio e perácidos tais como, ácido meta-cloroperbenzóico.



20 12. Processo, para preparar um composto de fórmula (I-b), definido como um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que n é 2, oxidando-se por S um intermediário (A), em que R¹, R², R³ e R⁴ são como definido na reivindicação 1, com um agente de oxidação tais como, NaIO₄, *tert*-butiloxicloreto, nitritos de acila, perborato de sódio e perácidos tais como, ácido meta-cloroperbenzóico.



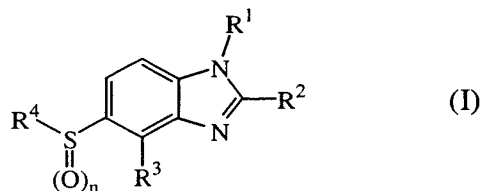
13. Processo, para preparar um composto de fórmula (I-b), definido como um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que n é 2, submetendo-se um intermediário de fórmula (XIII), em que R¹, R², R³ e R⁴ são como definido na reivindicação 1, para uma reação de condensação sob condições ácidas ou básicas.



RESUMO

Patente de Invenção: "AGONISTAS DE CANABINÓIDE DE BENZIMIDAZOL QUE TRANSPORTAM UM GRUPO HETEROCÍCLICO SUBSTITUÍDO".

5 A presente invenção refere-se a novos compostos de benzimidazol de fórmula (I)



tendo propriedades agonísticas de receptor de canabinóide, composições farmacêuticas que compreendem estes compostos, processos químicos para preparar estes compostos e seu uso no tratamento de doenças ligadas à

10 mediação dos receptores de canabinóide em animais, em particular humanos.