



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



* B R 1 1 2 0 1 7 0 2 0 1 6 8 B 1 *

(11) BR 112017020168-2 B1

(22) Data do Depósito: 23/03/2016

(45) Data de Concessão: 27/06/2023

(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DE POLIMERASE PARA O VÍRUS DA HEPATITE C, USOS DOS MESMOS, BEM COMO COMBINAÇÃO

(51) Int.Cl.: C07D 307/84; A61K 31/343; A61P 31/14.

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2015 US 62/136,857.

(73) Titular(es): COCRYSTAL PHARMA, INC..

(72) Inventor(es): IRINA C. JACOBSON; MICHAEL D. FEESE; SAM S. LEE.

(86) Pedido PCT: PCT US2016023664 de 23/03/2016

(87) Publicação PCT: WO 2016/154241 de 29/09/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/09/2017

(57) Resumo: INIBIDORES DE POLIMERASE PARA O VÍRUS DA HEPATITE C. A presente invenção fornece, entre outras coisas, compostos representados pela Fórmula geral I e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que L e A (e substituintes adicionais) são conforme definido nas classes e subclasses no presente documento, e composições (por exemplo, composições farmacêuticas) que compreendem tais compostos, cujos compostos são úteis como inibidores de polimerase do vírus da hepatite C, e, assim, são úteis, por exemplo, como medicamentos para o tratamento de infecção pelo HCV.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPOSTOS INIBIDORES DE POLIMERASE PARA O VÍRUS DA HEPATITE C, USOS DOS MESMOS, BEM COMO COMBINAÇÃO".

[0001] A invenção fornece compostos, composições, e métodos para inibição do vírus da hepatite C.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] Vírus da hepatite C (HCV) é um vírus RNA de fita única de sentido positivo envelopado, do gênero *Hepacivirus*, que pertence à família Flaviviridae. A infecção pelo HCV é uma causa principal de doença hepática e cirrose em seres humanos. A transmissão ocorre principalmente por meio de exposição percutânea a sangue infectado que, tipicamente, envolve o uso de drogas injetadas ou lesão por objetos contaminados com sangue, porém, também está associada ao contato sexual com parceiros infectados. Devido ao teste viral, o risco de transmissão através de transfusão de sangue ou de transplante é extremamente baixo. A infecção é frequentemente assintomática, ou os sintomas são leves, e cerca de 15 a 20% das pessoas infectadas têm capacidade para eliminar o vírus sem tratamento. No entanto, a infecção nos 80 a 85% restantes dentre pessoas infectadas se desenvolve em infecção persistente, que pode ocorrer ao longo da vida, causando doença hepática, que pode resultar em cirrose e carcinoma hepatocelular. Infecção pelo HCV é a doença hematogênica crônica mais comum nos Estados Unidos, que afeta cerca de 4 milhões de pessoas e causa cerca de 12.000 mortes por ano. "Evaluation of Acute Hepatitis C Infection Surveillance — United States, 2008", *MMWR*, 5 de novembro de 2010, 59(43). Aproximadamente 170 milhões de pessoas ao redor do mundo têm infecção de hepatite C crônica. Chen et al., *Int J Med Sci*, 2006, 3(2):47 a 52. Consequências pessoais da infecção pelo HCV incluem expectativa de vida diminuída, doença hepática crônica debilitadora e possível câncer de fígado, e o risco de infecção de par-

ceiros sexuais e profissionais do serviço de saúde. Consequências econômicas de infecção pelo HCV crônica nos Estados Unidos são extremamente grandes. Os custos médicos diretos foram estimados em \$10,7 bilhões por ano para o período de 10 anos de 2010 a 2019, com custos sociais projetados em \$54,2 bilhões e o custo de morbidade a partir de deficiência projetado em \$21,3 bilhões. *Id.*

[0003] O vírus da hepatite C foi intensivamente estudado e muito se sabe sobre sua genética e biologia. Para uma visão geral desse assunto, consultar, Tan, Ed., *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*, Horizon Bioscience, Norfolk, UK (2006). HCV tem um genoma simples que reside em um único quadro de leitura aberta de cerca de 9,6 kb. O genoma é traduzido na célula infectada para render uma única poliproteína que consiste em cerca de 3.000 aminoácidos, que é, então, proteoliticamente processada por enzimas hospedeiras e virais para produzir pelo menos 10 proteínas estruturais e não estruturais (NS). O vírus é diversificado em seres humanos infectados em 16 subtipos ou genótipos antigênica e/ou geneticamente identificáveis diferentes, sendo que alguns desses são subdivididos adicionalmente em subtipos.

[0004] HCV sofre mutação rapidamente conforme o mesmo se replica, e acredita-se que exista como uma quase-espécie viral, o que significa que o mesmo sofre mutação rapidamente conforme se replica para gerar diversas variedades genéticas competidoras do vírus que tem estado físico evolutivo comparável. Essa geração intrínseca de diversas variedades em uma única pessoa infectada torna bastante difícil de isolar uma única variedade para desenvolvimento de uma vacina, e acredita-se que está associada à dificuldade em desenvolver uma vacina, o desenvolvimento de resistência do vírus em produtos farmacêuticos específicos, e a persistência do vírus no hospedeiro. É possível que o vírus tenha capacidade para se desenvolver em quase-

espécie imunologicamente distinta sob a pressão da resposta imune do hospedeiro que, desse modo, permite ao mesmo sobreviver e persistir.

[0005] Outro fator que torna difícil desenvolver tratamentos para a infecção pelo HCV é a faixa estreita de hospedeiros e um problema notavelmente difícil de propagar o vírus em cultura celular. A maior parte das pesquisas foi realizada com o uso de sistemas de pseudopartícula. Pseudopartículas consistem, principalmente, em nucleocapsídeos cercados por um envelope lipídico e contêm complexos de glicoproteína HCV. Essas pseudopartículas foram usadas para elucidar os estágios iniciais do ciclo de replicação viral e ligação de receptor, e para estudar os anticorpos de neutralização. Não obstante, pseudopartículas têm uma limitação significativa em que não podem recapitular o ciclo de replicação completo. Outros sistemas descritos para a investigação de HCV incluem cultura de RNAs subgenômicos em células Huh-7, e cultura em hepatócitos humanos primários, e modelos substitutos, tal como o vírus da diarreia viral bovina (BVDV).

[0006] Pesquisas significativas também foram feitas em replicons de RNA sintético, que se auto-amplificam em células de hepatoma humano e recapitulam muito do, porém, não todo, ciclo de replicação de HCV. Até o presente, tais replicons foram subgenômicos e também não tiveram capacidade para render partículas virais infecciosas. Além disso, tal sistema de replicon parece funcionar apenas com o uso do genótipo 1b de HCV (HCV1b). Mais recentemente, a cultura celular de HCV se tornou possível através do isolamento do clone de JFH-1 (HCV 2a). Enquanto sua singularidade permanece incompletamente entendida, JFH-1 se replica a altos níveis em células Huh-7 (carcinoma hepatocelular) e outros tipos de célula em cultura, e produz partículas infecciosas. A passagem em série de JFH-1 fez com que o mesmo se tornasse geneticamente condicionado às condições de cul-

tura celular e o mesmo pode não mais ser representativo de isolados clínicos do vírus, porém, as partículas virais são aparentemente viriões funcionais, na medida em que são infecciosas em cultura e em animais inoculados que suportam xenotransplantes de fígado humano. Aparentemente, a eficiência da replicação de JFH-1 depende significativamente do gene NS5B do clone. A substituição por genes NS5B a partir de outros genótipos é difícil. Woerz et al., 2009, *J Viral Hepat*, 16(1):1 a 9. Outros sistemas de replicon foram desenvolvidos com vários marcadores de replicação e para genótipos de HCV diferentes, que incluem HCV 1a e HCV 2a. Consultar, Huang et al., "Hepatitis C Virus-related Assays", Capítulo 2 em *Hepatitis C: Antiviral Drug Discovery and Development*, S-L Tan e Y He, edições, Caister Academic Press (2011), páginas 56 a 57.

[0007] Tratamentos farmacêuticos aprovados incluem injeção de interferon, tipicamente, versões peguiladas que incluem peginterferon alfa-2a (Pegasys®) ou peginterferon alfa-2b (PegIntron®). O uso clínico de interferon peguilado foi aprovado pela FDA em 2001. Ribavirina (por exemplo, Ribasphere®, Virazole®, Copegus®, Rebetol®), um análogo guanossina que tem atividade de espectro amplo contra vírus, é usada para tratar a infecção pelo HCV, porém, não parece ser eficaz contra HCV quando usada como uma monoterapia. A terapia de padrão de cuidados atual inclui administrar peginterferon em combinação com ribavirina. Esse regime é limitado devido aos efeitos colaterais (por exemplo, sintomas semelhantes à gripe, leucopenia, trombocitopenia, depressão e anemia) e eficácia apenas moderada; o sucesso é dependente, em parte, do genótipo que predomina no paciente. Consultar, Ghany et al., *Hepatology*, 2011, 54(4):1.433 a 1.444.

[0008] Adicionalmente ao regime de interferon peguilado/ribavirina, três diferentes agentes antivirais de atuação direta foram aprovados para uso em seres humanos que têm infecção pelo HCV. Esses inclu-

em sofosbuvir (Sovaldi®; Gilead Sciences), um inibidor de polimerase de NS5B; simeprevir (Olysio®; Janssen Pharmaceuticals), um inibidor de protease de NS3 e ledipasvir (Gilead Sciences), um inibidor de NS5A. Diversas abordagens farmacêuticas alternativas para o tratamento de infecção pelo HCV ainda estão em pesquisa e desenvolvimento. Por exemplo, moléculas de interferon recombinantes e modificadas também foram objeto de programas de desenvolvimento, que incluem, por exemplo, interferon alfa recombinante (BLX-883; Locteron®; Biolex/Octopus) e albinterferon alfa 2b (Zalbin®; Human Genome Sciences).

[0009] A proteína de HCV NS3-4A, uma serina protease, que é uma enzima essencial para replicação do vírus, foi o objeto de pesquisa farmacêutica intensiva. Diversas companhias buscam desenvolver inibidores dessa enzima. Algumas das moléculas anteriores são telaprevir (Incivek®, VX-950; Vertex) e boceprevir (Victrelis®, SCH503034; Merck e Co.), sendo que cada uma dessas foi aprovada como agente antiviral de atuação direta. Essas várias moléculas podem ser úteis como terapêutica única, porém, algumas também são investigadas em combinação com terapias e/ou compostos de interferon/ribavirina que podem ser eficazes contra HCV por meio de outros mecanismos. No entanto, se acredita que a resistência viral aos inibidores de protease individuais ocorra facilmente. Morrison e Haas, *In Vivo*, maio de 2009, 42 a 47.

[0010] A polimerase de NS5B de HCV também passa por estudo. Essa proteína é uma RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), que é essencial para a síntese de RNA viral, e conseqüentemente, para a conclusão do ciclo de vida de vírus. Uma visão geral da proteína NS5B está disponível no capítulo 10 de Tan, *supra*.

[0011] Diversos grupos trabalham atualmente no desenvolvimento de inibidores da polimerase de NS5B. Wang et al. (*J Biol Chem* 2003,

278(11), 9.489 a 9.495) relata que determinadas moléculas de não nucleosídeo se ligam a um local alostérico na polimerase, que interfere com uma alteração conformacional exigida para a atividade. Biswal et al. (*J Biol Chem*, 2005, 280(18), 18.202 a 18.210) relata estruturas de cristal que indicam que a polimerase de NS5B exibe duas conformações, com uma estrutura bruta semelhante aos domínios clássicos de dedos, palma e polegar de outras polimerases. Esse documento também mostra estruturas de cocrystal para dois inibidores ligados à polimerase, e oferece hipóteses sobre o mecanismo de inibição de polimerase. Li et al. (*J Med Chem*, 2007, 50(17):3.969 a 3.972) relata sobre alguns compostos de diidropirona que seriam inibidores alostéricos oralmente disponíveis. Também consultar, Li et al., *J Med Chem*, 2009, 52:1.255 a 1.258.

[0012] Inibidores de NS5B podem ser classificados amplamente em três grupos: análogos de nucleosídeo (NI), análogos de não nucleosídeo (NNI), e compostos de pirofosfato (PPi). Consultar, Powdrill et al., *Viruses*, 2010, 2:2.169 a 2.195 e Appleby et al., "Viral RNA Polymerase Inhibitors", capítulo 23 em *Viral Genome Replication*, Cameron et al., edições, Springer Science+Business Media 2009.

[0013] Compostos análogos de nucleosídeo (NI), que se ligam no local ativo de enzima e competem com trifosfatos de nucleosídeo natural, interferem com a síntese de RNA viral. Diversos desses compostos entraram em testes clínicos. Inibidores de nucleosídeo incluem, por exemplo, IDX184 (Idenix), RG7128 (RO5024048; Pharmasset/Roche), e sobretudo o recentemente aprovado sofosbuvir (SOVALDI®, PSI-7977; Gilead/Pharmasset).

[0014] Inibidores de não nucleosídeo, em compensação, parecem se ligar em locais alostéricos em NS5B - dos quais cerca de 4 são bastante caracterizados. *Id.* Compostos de NNI incluem, por exemplo, filibuvir (Pfizer), tegobuvir (GS 9190; Gilead), VX-222 (Vertex), A-837093

(Abbott), ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott) e PF-868554 (Pfizer).

[0015] Também dentre os inibidores de não nucleosídeo de NS5B estão uma série de ácidos tiofeno-2-carboxílicos e derivados dos mesmos. Consultar, por exemplo, Chan et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14, 793 a 796; Publicações de Patente Internacional N^o WO 02/100846 A1, WO 02/100851 A2, WO 2004/052879 A2, WO 2004/052885 A1, WO 2006/072347 A2, WO 2006/119646 A1, WO 2008/017688 A1, WO 2008/043791 A2, WO 2008/058393 A1, WO 2008/059042 A1, WO 2008/125599 A1, e WO 2009/000818 A1. Também consultar os documentos de Patente N^o U.S. 6.881.741 B2, 7.402.608 B2 e 7.569.600 B2. Também consultar, Yang et al., *Bioorg Med Chem Lett* 2010, 20, 4.614 a 4.619, com relação a alguns bioisoésteres de tais compostos. Outros compostos similares são descritos, por exemplo, nos documentos de Patente N^o U.S. 6.887.877 B2 e 6.936.629 B2.

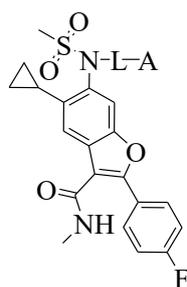
[0016] Compostos de pirofosfato (PPi) imitam pirofosfatos naturais liberados durante reações de transferência de nucleotídeo.

[0017] Vários compostos de NI e NNI mostraram segurança ou eficácia em testes clínicos, porém, poucos ainda alcançaram a aprovação para o uso no tratamento de seres humanos. Compostos de PPi, em compensação, estão geralmente no estágio de investigação.

[0018] Ainda resta uma profunda necessidade por terapias farmacêuticas mais eficazes, que incluem medicamentos que são úteis como agentes únicos ou em combinação com outros agentes ativos, para o tratamento de infecção de hepatite C em seres humanos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0019] A presente invenção fornece compostos representados pela Fórmula geral I:



I

e sais (por exemplo, sais farmacêuticamente aceitáveis) dos mesmos, sendo que L, A, D e E são, conforme definido nas classes e subclasses no presente documento e composições (por exemplo, composições farmacêuticas) que compreendem tais compostos, cujos compostos são úteis como inibidores de polimerase do vírus da hepatite C, e, assim, são úteis, por exemplo, como medicamentos para o tratamento de infecção pelo HCV e doenças associadas à ou conseqüentes de tal infecção.

[0020] Em outras determinadas modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção, sendo que o composto está presente em uma quantidade eficaz para inibir a atividade de polimerase de HCV. Em outras determinadas modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto da Fórmula I e que, opcionalmente, compreendem adicionalmente um agente ativo adicional para obter o efeito terapêutico. Em ainda outras modalidades, o agente ativo adicional é um agente que tem atividade ou função anti-HCV.

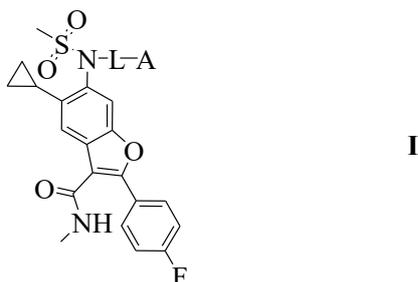
[0021] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece métodos para inibir a atividade de polimerase de HCV em um indivíduo (ou opcionalmente em uma amostra biológica *ex vivo* ou *in vitro*), que compreende administrar ao indivíduo (ou colocar em contato com a amostra biológica) com uma quantidade inibidora eficaz de um composto da Fórmula I.

[0022] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece métodos para tratar qualquer distúrbio constitutivamente associado à in-

fecção ou replicação de HCV ou que envolve atividade de polimerase de HCV, que compreendem administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0023] Em um aspecto, a invenção fornece compostos que têm a estrutura dada como a Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

L é (a): $-(\text{CH}_2)_x-\text{O}(\text{CH}_2)_w\text{O}-(\text{CR}^d)_z-$

cada R^d é selecionado a partir de hidrogênio, metila e fenila, ou ambos os R^d , juntamente com o carbono ao qual os mesmos são ligados, formam cicloalquila C_{3-5} ;

w é 2 a 4;

x é 2 a 6; e

y e z são, cada um, independentemente 0 a 5, com a ressalva de que quando y for 0, então (x+z) será 4 a 11;

ou

(b): $-(\text{CH}_2)_m-\text{G}^1-\text{C}(\text{O})-\text{G}^2-\text{C}(\text{R}^b)_2-\text{G}^3-\text{C}(\text{O})-\text{G}^4-(\text{CR}^c)_n-$,

em que

m é 1 ou 2;

n é 0 a 5;

cada um dentre G^1 , G^2 , G^3 e G^4 é independentemente nulo,

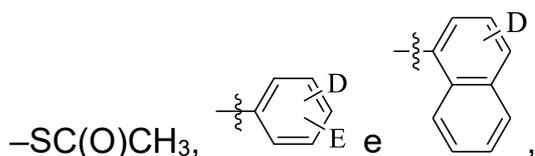
O, ou NR^a ;

R^a é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila,

cada R^b é selecionado a partir de hidrogênio e metila, ou ambos os R^b , juntamente com o carbono ao qual estão ligados, formam cicloalquila C_{3-5} ,

cada R^c é independentemente hidrogênio ou metila; e

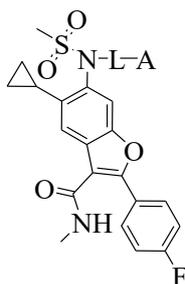
A é selecionado a partir de alquila C_{1-3} , $-C(O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CONHOH$, alquila $-CO_2-C_{1-4}$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, hidroxila, cloropiridinila, $-OC_{1-2}$ alquilenos- CO_2H , $-OC_{1-2}$ alquilenos- CO_2C_{1-4} alquila,



em que D é $-C(O)CH_3$, $-(C_{0-3}$ alquilenos)- CO_2H , $-(C_{0-3}$ alquilenos)- CO_2C_{1-5} alquila, $-(C_{0-3}$ alquilenos)- $CONHOH$, $-C(O)CH=C(OH)CO_2H$, $-C(O)CH=C(OH)CO_2C_{1-4}$ alquila, $-CO_2CH_2C(O)NH_2$, $-CO_2CH_2SC_{1-4}$ alquila, $-CO_2Bn$, ou $-CO_2CH_2CO_2C_{1-4}$ alquila, e

E é nulo, halo, alquila C_{1-4} , alquila $-OC_{1-4}$, alquila $-NH-C_{1-4}$, $-C_{0-3}$ alquilenos- NH_2 , ou NO_2 .

[0024] Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I:

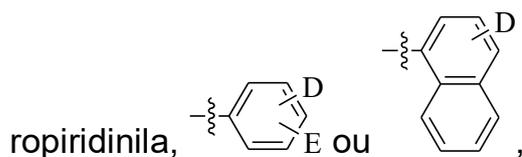


I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

L é $-(CH_2)_x(OCH_2CH_2)_y-O-(CH_2)_z-$, em que $x = 2$ a 6 , $y = 0$ a 5 e $z = 0$ a 5 ; desde que quando y for 0 , então, $(x+z)$ é 4 a 11 ; e

A é selecionado a partir de $-CO_2H$, alquila $-CO_2-C_{1-4}$, clo-



em que D é $-\text{CO}_2\text{H}$ ou alquila $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$, e E é nulo, halo, alquila C_{1-4} , alquila $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$, $-\text{C}_{0-3}$ alquilenos- NH_2 , ou NO_2 .

[0025] Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que E é nulo, flúor, metila, NH_2 ou NO_2 .

[0026] Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que $x = 2$, $w = 2$, $y = 1$ e $z = 1$.

[0027] Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que $x = 3$, $y = 1$ e $z = 1$.

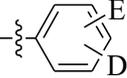
[0028] Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que y é 1 a 4.

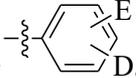
[0029] Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que L é $-(\text{CH}_2)_x-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y-\text{O}-(\text{CH}_2)_z-$.

[0030] Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que L é $-(\text{CH}_2)_m-\text{G}^1-\text{C}(\text{O})-\text{G}^2-\text{C}(\text{R}^b)_2-\text{G}^3-\text{C}(\text{O})-\text{G}^4-(\text{CH}_2)_n-$. Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que (i) G^1 é nulo e G^2 é NH e/ou (ii) G^3 é nulo e G^4 é NH .

[0031] Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que A é $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHOH}$, alquila $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}_{1-2}$ alquilenos- CO_2H , ou alquila $-\text{OC}_{1-2}$ alquilenos- $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$.

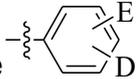
[0032] Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos

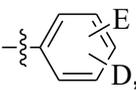
da Fórmula I, em que A é , D é $-(\text{C}_{0-3}$ alquilenos)- CO_2H , alquila $-(\text{C}_{0-3}$ alquilenos)- $\text{CO}_2\text{C}_{1-5}$ ou $-(\text{C}_{0-3}$ alquilenos)- CONHOH e E é nulo. Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I,

em que A é , D é $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2\text{iPr}$ ou $-\text{CO}_2-\text{nBu}$, e E é nulo.

[0033] Em algumas modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que D está na posição *para* ou *meta* no grupo fenila.

[0034] Em várias modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que cada R^d é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, metila e fenila, ou ambos os R^d juntamente com o carbono ao qual estão ligados, formam ciclopropila, ciclobutila, ou ciclo-pentila; w é 2, 3 ou 4; x é 2, 3, 4, 5 ou 6; y é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e z é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5. Em algumas modalidades, quando y é 0, (x+z) é 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11. Em várias modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que m é 1 ou 2; n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; sendo que cada R^a é independentemente hidrogênio, metila, etila, propila ou butila; sendo que cada R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio e metila, ou ambos os R^b juntamente com o carbono ao qual são ligados, formam ciclopropila, ciclobutila ou ciclo-pentila; e sendo que cada R^c é independentemente hidrogênio ou metila. Em várias modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que L é

$-(\text{CH}_2)_x-[\text{O}(\text{CH}_2)_w]_y-\text{O}-(\text{CR}^d)_z-$; A é ; D é $-\text{CO}_2\text{H}$, alquila $-\text{CO}_2\text{C}_{1-5}$ ou $-\text{CONHOH}$; E é nulo; x é 4 a 6 (por exemplo, 5); y é 0 a 1 e w é 2 (por exemplo, y é 0); z é 0 a 2 (por exemplo, 1); e/ou ambos os R^d são hidrogênio. Em várias modalidades, a invenção fornece compostos da Fórmula I, em que x é 5, y é 0, z é 1, ambos os R^d são hi-

drogênio, A é , D é $-\text{CO}_2\text{H}$ (por exemplo, $-\text{CO}_2\text{H}$ na posição *para* no grupo fenila) e E é nulo.

[0035] Em outro aspecto, a invenção fornece um composto selecionado a partir de:

[0036] 6-(N-(2-(2-(3-acetil-benzilóxi)-etóxi)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (2-8A);

[0037] Metilamida de ácido 6-[(2-{2-[2-(3-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi}-etil)-metanossulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-

benzofuran-3-carboxílico (2-8B);

[0038] Metilamida de ácido 6-[[2-(2-[2-(2-(3-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi)-etil]-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8C);

[0039] Metilamida de ácido 6-({2-[2-(2-[2-(2-(3-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi)-etóxi]-etil]-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8D);

[0040] Metilamida de ácido 6-[(2-[2-[2-(2-[2-(2-(3-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etil)-metanossulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8E);

[0041] Metilamida de ácido 6-({2-[2-(4-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etil]-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8F);

[0042] Metilamida de ácido 6-[(2-[2-[2-(4-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi]-etil)-metanossulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-9G);

[0043] Metilamida de ácido 6-[[2-(2-[2-[2-(4-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi]-etil]-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8H);

[0044] Metilamida de ácido 6-({2-[2-(2-[2-[2-(4-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi)-etóxi]-etil]-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8I);

[0045] Metilamida de ácido 6-[(2-[2-[2-(2-[2-[2-(4-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etil)-metanossulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8J);

[0046] Éster etílico de ácido 4-{3-2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9A);

[0047] Éster etílico de ácido 4-(3-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-

etóxi]-etoximetil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9B);

[0048] Éster etílico de ácido 4-[3-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-etoximetil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9C);

[0049] Éster etílico de ácido 4-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-etóxi)-etoximetil]-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9D);

[0050] Éster etílico de ácido 4-(3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9E);

[0051] Éster etílico de ácido 4-{4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9F);

[0052] Éster etílico de ácido 4-(4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9G);

[0053] Éster etílico de ácido 4-[4-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-etoximetil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9H);

[0054] Éster etílico de ácido 4-{4-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-etóxi)-etoximetil]-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9I);

[0055] Éster etílico de ácido 4-(4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9J);

[0056] Ácido 4-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-

- metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10A);
- [0057] Ácido 4-(3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-
etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10B);
- [0058] Ácido 4-[3-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-
etóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10C);
- [0059] Ácido 4-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-
etóxi)-etóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10D);
- [0060] Ácido 4-(3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-
etóxi)-etóxi)-etóxi]-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-
10E);
- [0061] Ácido 4-{4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10F);
- [0062] Ácido 4-(4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-
etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10G);
- [0063] Ácido 4-[4-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-
etóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10H);
- [0064] Ácido 4-{4-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-
etóxi)-etóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10I);
- [0065] Ácido 4-(4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-
etóxi)-etóxi)-etóxi]-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-

10J);

[0066] 6-(N-(3-(2-((3-acetilbenzil)-óxi)-etóxi)-propil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (3-6A);

[0067] Éster etílico de ácido 4-{3-[2-(3-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-propóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (3-7A);

[0068] Ácido 4-{3-[2-(3-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-propóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (3-8A);

[0069] Metilamida de ácido 6-({2-[3-(3-Acetil-benzilóxi)-propóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (3-6B);

[0070] Ácido 4-{3-[3-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-propoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (3-8B);

[0071] 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-(2-(2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-etóxi)-etil) metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (4-5);

[0072] 6-(N-(2-(2-(2-(2-aminoetóxi)-etóxi)-etóxi)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (4-10);

[0073] 6-(N-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (5-4A);

[0074] Metilamida de ácido 6-({2-[2-(2-butóxi-etóxi)-etóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (5-4B);

[0075] Éster metílico de ácido 2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-6A);

[0076] Éster metílico de ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-6B);

[0077] Éster metílico de ácido 3-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-6C);

[0078] Éster metílico de ácido 2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-benzoico (6-6D);

[0079] Éster metílico de ácido 4-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-benzoico (6-6E);

[0080] Éster metílico de ácido 3-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-benzoico (6-6F);

[0081] Ácido 2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-7A);

[0082] Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-7B);

[0083] Ácido 3-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-7C);

[0084] Ácido 2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-benzoico (6-7D);

[0085] Ácido 4-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-benzoico (6-7E);

- [0086] Ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-benzoico (6-7F);
- [0087] Éster etílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B1);
- [0088] Éster propílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B2);
- [0089] Éster butílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B3);
- [0090] Éster pentílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B4);
- [0091] Éster carbamoilmetílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B5);
- [0092] Éster metilsulfanilmetílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B6);
- [0093] Éster benzílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B7);
- [0094] Éster etoxicarbonilmetílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B8);
- [0095] Ácido 4-{{(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etilcarbamoil)-metil}-carbamoil}-butírico (7-7);

- [0096] Éster etílico de ácido 4-(3-{{(2-{{(5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etilcarbamoil)-metil]-carbamoil}-fenil)-butírico (7-9);
- [0097] Ácido 4-(3-{{(2-{{(5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etilcarbamoil)-metil]-carbamoil}-fenil)-butírico (7-10);
- [0098] Ácido 4-{{(2-{{(5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etoxicarbonilmetil)-carbamoil]-butírico (8-6);
- [0099] Éster etílico de ácido 4-(3-{{(2-(2-{{(5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-acetilamino]-metil)-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13A);
- [00100] Éster etílico de ácido 4-[3-{{(2-{{(2-{{(5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilmetil-amino]-acetilamino)-metil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13B);
- [00101] Éster etílico de ácido 4-(3-{{(2-(2-{{(5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-2-metil-propionilamino]-metil)-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13C);
- [00102] Éster etílico de ácido 4-[3-{{(1-(2-{{(5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-ciclopropanocarbonil]-amino)-metil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13D);
- [00103] Éster etílico de ácido 4-[3-{{(1-(2-{{(5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-ciclopentanocarbonil]-amino)-metil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13E);
- [00104] Éster etílico de ácido 4-(3-{{(2-(2-{{(5-ciclopropil-2-(4-flúor-

fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-propionilamino]-metil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13F);

[00105] Ácido 4-(3-{[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-acetilamino]-metil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14A);

[00106] Ácido 4-[3-({2-[(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetil)-metil-amino]-acetilamino}-metil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14B);

[00107] Ácido 4-(3-{[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-2-metil-propionilamino]-metil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14C);

[00108] Ácido 4-[3-({[1-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-ciclopropanocarbonil]-amino}-metil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14D);

[00109] Ácido 4-[3-({[1-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-ciclopentanocarbonil]-amino}-metil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14E);

[00110] Ácido 4-(3-{[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-propionilamino]-metil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14F);

[00111] Éster metílico de ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-acetilamino]-pentanoico (10-3A);

[00112] Éster metílico de ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-acetilamino]-2-metil-pentanoico (10-3B);

[00113] Ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-

metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-acetilamino]-pentanoico (10-4A);

[00114] Ácido 5-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-acetilamino]-2-metil-pentanoico (10-4B);

[00115] Éster metílico de ácido 2-{2-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-5A);

[00116] Éster metílico de ácido 3-{2-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-5B);

[00117] Éster metílico de ácido 4-{2-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-5C);

[00118] Ácido 2-{2-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-6A);

[00119] Ácido 3-{2-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzo-furan-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-6B);

[00120] Ácido 4-{2-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzo-furan-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-6C);

[00121] Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-propil}-benzoico (12-6A);

[00122] Ácido 2-{3-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzo-furan-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-propil}-benzoico (12-7A);

[00123] Ácido 3-{3-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-

metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-propil]-benzoico (12-7B);

[00124] Ácido 4-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-propil]-benzoico (12-7C);

[00125] Éster metílico de ácido 4-[2-(4-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-butóxi)-etil]-benzoico (13-7C);

[00126] Éster metílico de ácido 4-[4-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-butil]-benzoico (13-7A);

[00127] Éster metílico de ácido 4-[3-(3-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-propóxi)-propil]-benzoico (13-7B);

[00128] Éster metílico de ácido 4-(7-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-heptil)-benzoico (13-7D);

[00129] Ácido 4-(2-(4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzo-furan-6-il)-metilsulfonamido)butóxi)-etil)benzoico (13-8C);

[00130] Ácido 4-[4-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-butil]-benzoico (13-8A);

[00131] Ácido 4-[3-(3-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-propóxi)-propil]-benzoico (13-8B);

[00132] Ácido 4-(7-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-heptil)-benzoico (13-8D);

[00133] Éster etílico de ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-

etóxi]-etóxi}-benzoico (14-6A);

[00134] Éster etílico de ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-benzoico (14-6B);

[00135] Éster etílico de ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-benzoico (14-6C);

[00136] Ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-benzoico (14-7A);

[00137] Ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-benzoico (14-7B);

[00138] Ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-benzoico (14-7C);

[00139] Éster etílico de ácido 4-(6-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-hexilóxi)-benzoico (15-7);

[00140] Ácido 4-(6-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-hexilóxi)-benzoico (15-8);

[00141] Éster metílico de ácido 4-(5-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-pentiloximetil)-benzoico (16-6);

[00142] Ácido 4-(5-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-pentiloximetil)-benzoico [16-7];

[00143] Éster etílico de ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-2-flúor-benzoico (17A-7);

[00144] Ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-

- metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etoximetil]-2-flúor-benzoico (17A-8A);
- [00145] Metilamida de ácido 5-ciclopropil-6-({2-[2-(4-flúor-3-
hidroxicarbamoil-benzilóxi)-etóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-2-(4-
flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (17A-8B);
- [00146] Ácido 5-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etoximetil]-2-metóxi-benzoico (17B-8);
- [00147] Éster metílico de ácido 4-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-
fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etoximetil]-3-metil-benzoico (18-9B);
- [00148] Éster metílico de ácido 4-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-
fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etoximetil]-2-metil-benzoico (18-9A);
- [00149] Ácido 4-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etoximetil]-3-metil-benzoico (18-10B);
- [00150] Ácido 4-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etoximetil]-2-metil-benzoico (18-10A);
- [00151] 2-(2-((6-cloropiridin-3-il)-metóxi)-etóxi)-etil)-
metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-
carboxamida (19-8B);
- [00152] Metilamida de ácido 6-({2-[2-(2-cloro-piridin-4-ilmetóxi)-
etóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-
benzofuran-3-carboxílico (19-8A);
- [00153] Éster etílico de ácido 4-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-
3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etoximetil]-naftaleno-1-carboxílico (20-7);
- [00154] Ácido 4-[2-(2-{{5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-

- metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etoximetil]-naftaleno-1-carboxílico (20-8);
- [00155] Éster de ácido tioacético S-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-
fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etil] (21-5);
- [00156] 6-(N-(2-(3-(3-acetilfenil)-propóxi)-etil)-metilsulfonamido)-5-
ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (22-10);
- [00157] Éster etílico de ácido 4-{3-[3-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-
fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
propil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (22-11);
- [00158] Ácido 4-(3-(3-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-
(metilcarbamoil)benzofuran-6-il) metilsulfonamido)-etóxi)-propil)-fenil)-
2-hidróxi-4-oxobut-2-enoico (22-12);
- [00159] Éster terc-butílico de ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-
fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etóxi]-etóxi}-acético [23-5A];
- [00160] Éster etílico de ácido 2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-
fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etóxi]-etóxi}-propiônico (23-5B);
- [00161] Éster etílico de ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-
3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-
etóxi}-acético (23-5C);
- [00162] Ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-
etóxi}-acético (23-6A);
- [00163] Ácido 2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-
metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-
etóxi}-propiônico (23-6B);
- [00164] Metilamida de ácido 5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-6-({2-[2-(2-
hidroxicarbamoilmetóxi-etóxi)-etóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-

benzofuran-3-carboxílico (23-6C);

[00165] Metilamida de ácido 6-({2-[2-(2-carbamoilmetóxi-etóxi)-etóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-

benzofuran-3-carboxílico (23-7A);

[00166] Éster etílico de ácido 3-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico (24-3);

[00167] Ácido 3-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico (24-4);

[00168] Éster etílico de ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-etóxi}-fenil-acético (25-4);

[00169] Ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-etóxi}-fenil-acético (25-5);

[00170] Metilamida de ácido 5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-6-[(2-[2-(2-(hidroxicarbamoil-fenil-metóxi)-etóxi)-etóxi]-etil)-metanossulfonil-amino]-benzofuran-3-carboxílico (25-6);

[00171] Éster terc-butílico de ácido 1-[2-(2-{2-[(5-ciclopropil-3-metilcarbamoil-2-p-tolil-benzofuran-6-il)-metanossulfonil-amino]-etóxi}-etóxi)-etóxi]-ciclopentanocarboxílico (26-6A);

[00172] Éster terc-butílico de ácido 2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-etóxi}-2-metil-propiónico (26-6B);

[00173] Ácido 1-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-etóxi}-ciclopentanocarboxílico (26-7A);

[00174] Ácido 2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-

etóxi}-2-metil-propiónico (26-7B);

[00175] Metilamida de ácido 5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-6-[(2-{2-[2-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etóxi)-etóxi]-etóxi}-etil)-metanossulfonil-amino]-benzofuran-3-carboxílico (26-8B);

[00176] Éster terc-butílico de ácido [5-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-pentilóxi]-acético (27-8A);

[00177] Ácido [5-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-pentilóxi]-acético (27-9A);

[00178] Ácido 2-[5-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-pentilóxi]-propiónico (27-9B);

[00179] Éster terc-butílico de ácido 5-(5-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-pentilóxi)-pentanoico (28-7A);

[00180] Ácido 5-((5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzo-furan-6-il)-metilsulfonamido)-pentil)-óxi)-pentanoico (28-8A);

[00181] Ácido 5-(5-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-pentilóxi)-2-metil-pentanoico (28-8B);

[00182] Éster metílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-2-nitro-benzoico (29-7);

[00183] Ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-2-nitro-benzoico (29-8);

[00184] Éster metílico de ácido 2-amino-4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-

etóxi)-etoximetil]-benzoico (29-9);

[00185] Ácido 2-amino-4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etoximetil]-benzoico (29-10);

[00186] Metilamida de ácido 5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-6-[metanossulfonil-(2-{2-[2-(2-oxo-propóxi)-etóxi]-etóxi}-etil)-amino]-benzofuran-3-carboxílico (30-1);

[00187] Éster etílico de ácido 2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico (30-2);

[00188] Éster etílico de ácido 3-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico (30-3);

[00189] Ácido 3-(2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-etóxi}-etoximetil)-benzoico (30-4);

[00190] Metilamida de ácido 6-({2-[3-(3-acetil-fenil)-propóxi]-etil}-metanossulfo-nil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (30-5);

[00191] Metilamida de ácido 6-[[{(3-acetil-benzylcarbamoil)-metil]-carbamoil}-metil]-metanossulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (30-6);

[00192] Ácido 4-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzo-furan-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-benzoico (30-7);

[00193] Ácido 4-(3-{3-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etóxi]-propil}-fenil)-2,4-dioxo-butírico (30-8);

[00194] Ácido 4-{3-[4-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-butóxi]-

fenil]-2,4-dioxo-butírico (30-9);

[00195] Ácido 4-[3-(3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-propil)-fenil]-2,4-dioxo-butírico (30-10);

[00196] Éster metílico de ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-2-metóxi-benzoico (30-11);

[00197] Ácido 4-(3-{4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-butil}-fenil)-2,4-dioxo-butírico (30-12);

[00198] Ácido 4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etóxi]-etoximetil}-benzoico (30-13);

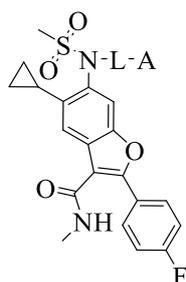
[00199] Éster etílico de ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-2-flúor-benzoico (30-14);

[00200] Ácido 4-[3-(5-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi)-pentil)-fenil]-2,4-dioxo-butírico (30-15); e

[00201] Ácido 4-[3-(4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi)-butil)-fenil]-2,4-dioxo-butírico (30-16);

[00202] e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00203] Em outro aspecto, a invenção fornece compostos que têm a estrutura dada como a Fórmula I:

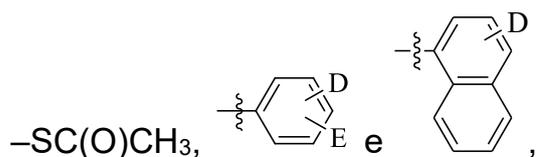


I

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,
em que:

L é alquilenos C₇₋₂₀ (por exemplo, alquilenos C₇₋₁₀); e

A é selecionado a partir de C₁₋₃alquila, -C(O)CH₃, -CO₂H, -CONHOH, -CO₂-C₁₋₄alquila, -C(O)NH₂, -NH₂, hidroxila, cloropiridinila, -OC₁₋₂alquilenos-CO₂H, -OC₁₋₂alquilenos-CO₂C₁₋₄alquila,



em que D é -C(O)CH₃, -(C₀₋₃alquilenos)-CO₂H, -(C₀₋₃alquilenos)-CO₂C₁₋₅alquila, -(C₀₋₃alquilenos)-CONHOH, -C(O)CH=C(OH)CO₂H, -C(O)CH=C(OH)CO₂C₁₋₄alquila, -CO₂CH₂C(O)NH₂, -CO₂CH₂SC₁₋₄alquila, -CO₂Bn, ou -CO₂CH₂CO₂C₁₋₄alquila, e

E é nulo, halo, C₁₋₄alquila, -OC₁₋₄alquila, -NH-C₁₋₄alquila, -C₀₋₃alquilenos-NH₂, ou NO₂.

[00204] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição que compreende qualquer um dos compostos supracitados e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável.

[00205] Em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar ou prevenir a infecção ou reativação do vírus da hepatite C em um hospedeiro, que compreende administrar ao hospedeiro uma quantidade terapêutica de um composto ou composição, conforme revelado no presente documento.

[00206] Em outro aspecto, a invenção fornece um método para reduzir uma atividade de polimerase do vírus da hepatite C em um hospedeiro, que compreende administrar ao hospedeiro uma quantidade terapêutica de um composto ou composição, conforme revelado no presente documento.

[00207] Em outro aspecto, a invenção fornece um método para reduzir replicação do vírus da hepatite C em um hospedeiro, que com-

preende administrar ao hospedeiro uma quantidade terapêutica de um composto ou composição, conforme revelado no presente documento.

[00208] Nos métodos supracitados, a invenção fornece modalidades nas quais o método compreende, adicionalmente, administrar ao hospedeiro pelo menos um outro agente ativo. Tais agentes ativos podem ser agentes ativos que têm atividade ou função antiviral, por exemplo, anti-HCV. Por exemplo, tais agentes ativos podem ser selecionados a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, inibidores de polimerase de HCV NS5B de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV NS5B de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de entrada de HCV, inibidores de HCV NS3, inibidores de helicase de HCV NS3, inibidores de HCV NS4B e inibidores de ciclofina humana.

[00209] Em outro aspecto, a invenção fornece uma combinação que compreende um composto, conforme revelado no presente documento, juntamente com pelo menos um outro agente ativo. Tais agentes ativos podem ser agentes ativos que têm atividade ou função antiviral, por exemplo, anti-HCV. Por exemplo, tais agentes ativos podem ser selecionados a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, inibidores de polimerase de HCV NS5B de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV NS5B de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de entrada de HCV, inibidores de HCV NS3, inibidores de helicase de HCV NS3, inibidores de HCV NS4B e inibidores de ciclofina humana.

[00210] Em outro aspecto, a invenção fornece uma combinação que compreende uma composição que compreende um composto, conforme revelado no presente documento, e um excipiente farmacologicamente aceitável, juntamente com uma composição que compreende pelo menos um outro agente ativo e um excipiente farmacologicamente aceitável. Tais agentes ativos podem ser agentes ativos que têm ativi-

dade ou função antiviral, por exemplo, anti-HCV. Por exemplo, tais agentes ativos podem ser selecionados a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, inibidores de polimerase de HCV NS5B de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV NS5B de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de entrada de HCV, inibidores de HCV NS3, inibidores de helicase de HCV NS3, inibidores de HCV NS4B e inibidores de ciclofina humana. Por exemplo, tais combinações podem compreender uma composição que compreende um composto da Fórmula I e um excipiente farmacologicamente aceitável, juntamente com duas ou mais outras composições que compreendem outros tais agentes ativos e excipientes farmacologicamente aceitáveis.

[00211] A invenção fornece adicionalmente compostos que podem ser úteis como pró-fármacos. Por exemplo, os compostos que contêm um grupo carboxila podem ser modificados para uma variedade de porções pró-químicas com o uso de técnicas convencionais. Por exemplo, uma porção química de carboxila em um composto da Fórmula I pode ser substituída por ou modificada para amidas, carbamatos, carbonatos ou ésteres correspondentes, desde que os processos de biotransformação possam render a forma de carboxila apropriada do composto parente. De maneira ideal, a forma de pró-fármaco renderá, sob biotransformação, o composto parente em uma alta razão de recuperação e será não tóxico ou não terá preocupações de segurança significativas.

[00212] Conseqüentemente, em um aspecto, são fornecidos compostos da Fórmula I em que D é um grupo carboxila que é esterificado, por exemplo, o grupo $-C(O)OH$ é substituído pelo grupo $-C(O)O-R^P$, em que R^P é alquila $-C_{1-4}$, alquila $-C_{1-4}$ alquila- $OC(O)O-C_{1-4}$, 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil, ou $-C_{1-4}$ alquila- $NR'R''$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila $-C_{1-4}$.

[00213] Em algumas modalidades, as formas de pró-fármaco de um composto da Fórmula I podem ter potência reduzida para inibição de atividade de polimerase de HCV. Alternativamente, tais formas de pró-fármaco podem ter um IC_{50} contra polimerase de HCV que é pelo menos 50 vezes, pelo menos 100 vezes, pelo menos 150 vezes, pelo menos 200 vezes ou pelo menos 500 vezes maior que o IC_{50} da forma de carboxila não modificada correspondente do composto.

[00214] Em um aspecto da invenção, nos compostos da Fórmula I, o grupo L compreende uma cadeia principal de carbono (alquileno) ou carbono e oxigênio (éter). Em tais casos, a cadeia principal pode compreender 7 a 10 átomos de carbonos ou carbono e oxigênio. Em algumas modalidades, L é $-(CH_2)_x(OCH_2CH_2)_y-O-(CH_2)_z-$, em que $x = 2$ a 6 , $y = 0$ a 5 e $z = 0$ a 5 ; desde que quando y for 0, então $(x+z)$ é 4 a 11.

[00215] Em algumas modalidades, $x = 2$, $y = 0$ a 2 e $z = 2$ a 4 .

[00216] Em algumas modalidades, $x = 2$, $y = 0$ e $z = 4$.

[00217] Em algumas modalidades, $x = 2$, $y = 1$ e $z = 1$ a 3 .

[00218] Em algumas modalidades, $x = 2$, $y = 1$ e $z = 1$.

[00219] Em algumas modalidades, $x = 2$, $y = 1$ e $z = 2$.

[00220] Em algumas modalidades, $x = 2$, $y = 1$ e $z = 3$.

[00221] Em algumas modalidades, $x = 2$, $y = 2$ e $z = 0$ a 1 .

[00222] Em algumas modalidades, $x = 2$, $y = 2$ e $z = 0$.

[00223] Em algumas modalidades, $x = 2$, $y = 2$ e $z = 1$.

[00224] Em algumas modalidades, $x = 3$, $y = 0$ e $z = 3$.

[00225] Em algumas modalidades, $x = 4$, $y = 0$ e $z = 2$.

[00226] Em algumas modalidades, $x = 5$, $y = 0$ e $z = 0$ a 4 .

[00227] Em algumas modalidades, $x = 5$, $y = 0$ e $z = 1$.

[00228] Em algumas modalidades, $x = 5$, $y = 0$ e $z = 4$.

[00229] Em algumas modalidades, $x = 6$, $y = 0$ e $z = 0$.

[00230] Em algumas modalidades, L é alquileno C_7 .

[00231] Ao longo da descrição desta invenção, qualquer escopo de

qualquer variável, que inclui m, n, w, x, y e z, pode, a menos que especificado de outra forma, ser usado independentemente com o escopo de qualquer outro exemplo de uma variável.

PREPARAÇÃO GERAL DE COMPOSTOS

[00232] Os compostos da invenção podem ser preparados por qualquer rota sintética adequada, com o uso de técnicas e aparelhos químicos conhecidos pelo químico orgânico habilitado. Detalhes das sínteses de compostos exemplificativos são fornecidos nos Exemplos abaixo. Definições gerais de tais processos sintéticos são fornecidas para auxiliar o entendimento da invenção.

[00233] Será verificado que os compostos da Fórmula I podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir em formas racêmicas, diastereoméricas e opticamente ativas. Todos esses compostos racêmicos, enantiômeros e diastereômeros são contemplados de modo a estarem dentro do escopo da presente invenção. Métodos são conhecidos na técnica para separar isômeros, tais como enantiômeros e diastereômeros, que incluem métodos químicos e físicos. Será verificado adicionalmente que determinados compostos da presente invenção podem existir em diferentes formas tautoméricas. Todos os tautômeros são contemplados de modo a estarem dentro do escopo da presente invenção.

[00234] Determinados compostos da presente invenção podem ocorrer como atropisômeros, que são estereoisômeros que exibem rotação bloqueada a cerca de uma ligação única, na qual a barreira de interconversão estérica para tal rotação é alta o suficiente para permitir o isolamento de confômeros individuais. Atropisômeros podem ser termicamente equilibrados e a barreira de interconversão pode ser medida cineticamente.

[00235] A presente invenção também inclui compostos da Fórmula I isotopicamente marcados. Os compostos isotopicamente marcados

são idênticos aos compostos desta invenção, porém, para serem produzidos para substituir um ou mais átomos por outro isótopo do mesmo elemento. Por exemplo, um átomo selecionado pode ser alterado de um isótopo abundante na natureza para um isótopo raro. Isótopos exemplificativos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, enxofre, cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Determinados compostos marcados por isótopo (por exemplo, ^3H e ^{14}C) são úteis em estudos de distribuição de tecido de composto ou substrato. Determinados isótopos mais pesados (por exemplo, ^2H) podem fornecer vantagens terapêuticas que resultam da maior estabilidade metabólica possível.

[00236] Também incluídos na presente invenção estão os sais, (por exemplo, sais farmacologicamente aceitáveis) dos compostos da Fórmula I. Qualquer sal que seja consistente com a estabilidade total e utilidade dos compostos da Fórmula I pode ser fornecido com o uso de métodos convencionais. Sais adequados incluem, sem limitação, sais de grupos ácidos ou básicos que podem estar presentes nos compostos fornecidos no presente documento. Sob determinadas condições ácidas, o composto pode formar uma ampla variedade de sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Ácidos que podem ser usados para preparar sais farmacologicamente aceitáveis de tais compostos básicos são aqueles que formam sais que compreendem ânions farmacologicamente aceitáveis que incluem, porém, sem limitação a acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, brometo, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, brometo, iodeto, citrato, diidrocloreto, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilressorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato (metilenossulfonato), metilsulfato, muscato,

napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, trietiodida e pamoato. Sob determinadas condições básicas, o composto pode formar sais de base com vários cátions farmacologicamente aceitáveis. Exemplos sem limitação de tais sais incluem sais de metal alcalino ou de metal alcalino terroso e, particularmente, sais de cálcio, magnésio, sódio, lítio, zinco, potássio e ferro, assim como sais de tetraalquilamônio. Informações gerais com relação aos sais farmacologicamente aceitáveis podem ser encontradas em Stahl PH, e Wermuth CG, edições, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, 2002, Wiley-VCH/VHCA Weinheim/Zurique.

[00237] A presente invenção também se refere a fornecer hidratos e outros solvatos dos compostos da Fórmula I. Assim, hidratos e outros solvatos dos compostos da Fórmula I e hidratos e outros solvatos dos sais dos compostos da Fórmula I são incluídos no escopo da presente invenção.

[00238] Ésteres, que incluem ésteres farmacologicamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I, são incluídos no escopo da presente invenção. Ésteres incluem ésteres de ácido carboxílico estáveis – COOR, por exemplo, em que R é selecionado a partir de alquila, alcoialquila, aralquila, ariloxialquila, arila de cadeia ramificada ou linear opcionalmente substituída; ou, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ou $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{R}'$ em que R' é alquila (por exemplo, R' é *terc*-butila). A menos que especificado de outra forma, qualquer porção química alquila presente em tais ésteres contém de maneira adequada 1 a 6 átomos de carbono, preferencialmente 1 a 4 átomos de carbono.

[00239] Se deve haver, neste relatório descritivo, uma discrepância entre uma estrutura representada e um nome dado àquela estrutura, a estrutura representada deve ser atribuída mais peso. Adicionalmente, se a estereoquímica de uma estrutura ou uma porção de uma estrutu-

ra não é indicada com notação convencionalmente aceita, por exemplo, linhas em negrito ou tracejadas, a estrutura ou porção da mesma deve ser interpretada como englobando todos os estereoisômeros de tal estrutura.

[00240] Um composto da Fórmula I e seus sais (por exemplo, sais farmacologicamente aceitáveis) podem existir em formas cristalinas, que podem aparecer como polimorfos ou pseudopolimorfos diferentes. Conforme usado no presente documento, o termo "polimorfismo" cristalino significa a habilidade de um composto cristalino em existir em diferentes estruturas de cristal. Polimorfismo pode ocorrer, de modo geral, como uma resposta às alterações em temperatura, pressão ou ambas. Polimorfismo também pode resultar de variações no processo de cristalização. Polimorfos podem ser distinguidos por várias características físicas conhecidas na técnica, tais como padrões de difração de raios X, solubilidades e pontos de fusão. Polimorfismo pode resultar de diferenças em embalagem de cristal (polimorfismo de embalagem) ou diferenças em embalagem entre diferentes conformeros da mesma molécula (polimorfismo conformacional). Conforme usado no presente documento, o termo "pseudopolimorfismo" cristalino significa a habilidade de um hidrato ou solvato de um composto em existir em diferentes estruturas de cristal. Os pseudopolimorfos da presente invenção podem existir devido às diferenças em embalagem de cristal (pseudopolimorfismo de embalagem) ou devido às diferenças em embalagem entre diferentes conformeros da mesma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). A presente invenção compreende todos os polimorfos e pseudopolimorfos dos compostos da Fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

[00241] Um composto da Fórmula I e seus sais ou solvatos também podem existir como sólidos amorfos. Conforme usado no presente documento, um sólido amorfo é um sólido no qual não há ordem de longo

alcance das posições dos átomos no sólido. Essa definição também se aplica quando o tamanho de cristal é de dois nanômetros ou menos. Aditivos, que incluem solventes, podem ser usados para criar as formas amorfas da presente invenção. A presente invenção compreende todas as formas amorfas dos compostos da Fórmula I e seus sais, (por exemplo, sais farmacologicamente aceitáveis) e solvatos.

[00242] Em um aspecto, a invenção fornece uma composição que compreende um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal (por exemplo, um sal farmacologicamente aceitável) ou solvato do mesmo. Tais composições podem compreender adicionalmente pelo menos um componente adicional, tal como um excipiente farmacologicamente aceitável.

MÉTODOS DE USO

[00243] Em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar uma infecção do vírus da hepatite C em um hospedeiro, que compreende administrar ao hospedeiro uma quantidade terapêutica de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. De maneira semelhante, é fornecido um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável de tal composto, para uso no tratamento de uma infecção pelo HCV em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o método compreende, adicionalmente, administrar ao hospedeiro pelo menos um outro agente terapêuticamente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, taribavirina, inibidores de polimerase de HCV de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de entrada de HCV, inibidores de HCV NS3 e inibidores de HCV NS4B. Em algumas modalidades, o composto pode ser usado para prevenir infecção pelo HCV em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o composto pode ser usado para limitar a infec-

ção em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o hospedeiro é um indivíduo humano.

[00244] Em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar uma reativação do vírus da hepatite C em um hospedeiro, que compreende administrar ao hospedeiro uma quantidade terapêutica de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. De maneira semelhante, é fornecido um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável de tal composto, para uso no tratamento de uma infecção pelo HCV em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o método compreende, adicionalmente, administrar ao hospedeiro pelo menos um outro agente terapêuticamente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, taribavirina, inibidores de polimerase de HCV de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de entrada de HCV, inibidores de HCV NS3 e inibidores de HCV NS4B. Em algumas modalidades, o composto pode ser usado para prevenir infecção pelo HCV em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o composto pode ser usado para limitar a infecção em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o hospedeiro é um indivíduo humano.

[00245] Em outro aspecto, a invenção fornece um método para inibir ou reduzir a atividade da polimerase do vírus da hepatite C em um hospedeiro, que compreende administrar ao hospedeiro uma quantidade terapêutica de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. De maneira semelhante, é fornecido um composto de acordo com a Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável de tal composto, para uso em inibir ou reduzir a atividade de polimerase de HCV em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o método compreende, adicionalmente,

administrar ao hospedeiro pelo menos um outro agente terapêuticamente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, taribavirina, inibidores de polimerase de HCV de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de entrada de HCV, inibidores de HCV NS3 e inibidores de HCV NS4B. Em algumas modalidades, o hospedeiro é um indivíduo humano.

[00246] Em um aspecto adicional, a invenção fornece um método para inibir ou reduzir a replicação de polimerase do vírus da hepatite C em um hospedeiro, que compreende administrar ao hospedeiro uma quantidade terapêutica de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. De maneira semelhante, é fornecido um composto de acordo com a Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável de tal composto, para uso em inibir ou reduzir replicação de polimerase de HCV em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o método compreende, adicionalmente, administrar ao hospedeiro pelo menos um outro agente terapêuticamente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, taribavirina, inibidores de polimerase de HCV de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de entrada de HCV, inibidores de HCV NS3 e inibidores de HCV NS4B. Em algumas modalidades, o hospedeiro é um indivíduo humano.

[00247] Em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar cirrose hepática associada à HCV, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia e/ou fibrose hepática em um hospedeiro, que compreende administrar ao hospedeiro uma quantidade terapêutica de pelo menos um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. De maneira

semelhante, é fornecido um composto de acordo com a Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável de tal composto, para uso em cirrose hepática associada à HCV, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia e/ou fibrose hepática em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o método compreende, adicionalmente, administrar ao hospedeiro pelo menos um outro agente terapêutica-mente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, taribavirina, inibidores de polimerase de HCV de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de entrada de HCV, inibidores de HCV NS3 e inibidores de HCV NS4B.

[00248] Em outro aspecto, a invenção fornece um uso de um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na produção de um medicamento para tratar uma infecção do vírus da hepatite C em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o hospedeiro é um indivíduo humano.

[00249] Em outro aspecto, a invenção fornece um uso de um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na produção de um medicamento para inibir ou reduzir a atividade de polimerase do vírus da hepatite C em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o hospedeiro é um indivíduo humano.

[00250] Em outro aspecto, a invenção fornece um uso de um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na produção de um medicamento para inibir ou reduzir a replicação de polimerase do vírus da hepatite C em um hospedeiro. Em algumas modalidades, o hospedeiro é um indivíduo humano.

[00251] A invenção fornece, em um aspecto adicional, uma combinação que compreende pelo menos um composto da Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo juntamente com pelo menos um outro agente ativo, especialmente interferon, ribavirina e/ou um

agente anti-HCV adicional.

[00252] Em um aspecto adicional da presente invenção é fornecido um composto escolhido a partir de compostos da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso em terapia médica humana ou veterinária, particularmente no tratamento ou prevenção de infecção viral, particularmente infecção por flavivírus, por exemplo, infecção pelo HCV.

[00253] Em outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na produção de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de infecção viral, particularmente infecção pelo HCV.

[00254] Em outro aspecto, a invenção fornece um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso em tratamento de doença HCV em um ser humano.

[00255] Em outro aspecto, a invenção fornece um composto preparado para ser administrado em combinação com pelo menos um agente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, inibidores de polimerase de HCV NS5B de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV NS5B de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de entrada de HCV, inibidores de HCV NS3, inibidores de helicase de HCV NS3, inibidores de HCV NS4B e inibidores de ciclofina humana.

[00256] Em outro aspecto, a invenção fornece uma combinação que compreende: a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, inibidores de polimerase de HCV NS5B de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV NS5B de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de en-

trada de HCV, inibidores de HCV NS3, inibidores de helicase de HCV NS3, inibidores de HCV NS4B e inibidores de ciclofina humana.

[00257] Em outro aspecto, a invenção fornece um uso de um composto da Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com pelo menos um agente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, inibidores de polimerase de HCV NS5B de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV NS5B de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de entrada de HCV, inibidores de HCV NS3, inibidores de helicase de HCV NS3, inibidores de HCV NS4B e inibidores de ciclofina humana, para produção de um medicamento para tratamento de doença HCV em um ser humano.

[00258] Em outro aspecto, a invenção fornece um uso de um composto da Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na produção de uma forma de dosagem para tratamento de doença HCV em um ser humano, sendo que a forma de dosagem compreende 1 a 1.000 mg de um composto da Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e uma quantidade eficaz de pelo menos um agente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em interferons, ribavirina, inibidores de polimerase de HCV NS5B de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV NS5B de não nucleosídeo, inibidores de protease de HCV NS3-4A, inibidores de HCV NS5A, inibidores de entrada de HCV, inibidores de HCV NS3, inibidores de helicase de HCV NS3, inibidores de HCV NS4B, e inibidores de ciclofina humana, sendo que a forma de dosagem é adequada para administração a um ser humano.

[00259] Em ainda outro aspecto, a invenção fornece métodos para inibir a atividade de polimerase de HCV em uma amostra biológica, que compreende colocar em contato a amostra biológica com uma quantidade inibidora eficaz de um composto da Fórmula I ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a amostra biológica é uma amostra sanguínea, de tecido ou de outro fluido. Em algumas modalidades, a amostra biológica é uma cultura de células hospedeiras, por exemplo, hepatócitos, ou células de carcinoma hepatocelular, infectadas com HCV. Para uma pesquisa de sistemas de ensaio biológico na qual os compostos da invenção podem ser demonstrados, consultar, Huang et al., "Hepatitis C Virus-related Assays", capítulo 2 em *Hepatitis C: Antiviral Drug Discovery and Development*, S-L Tan e Y He, edições, Caister Academic Press (2011).

[00260] Tais métodos podem ser úteis em pesquisa ou na clínica, por exemplo, na identificação de genótipos de HCV passíveis de inibição com os compostos da invenção ou na identificação de indivíduos que podem ser tratados de maneira benéfica com o uso de compostos ou composições da invenção. Em algumas modalidades, o genótipo de HCV é 1 ou o genótipo de HCV é 1a ou o genótipo de HCV é 1b.

[00261] Em várias modalidades dos métodos, apresentados acima, para usar os compostos da Fórmula I para o tratamento ou prevenção de infecção pelo HCV ou das sequelas de tal infecção, o HCV pode ser genotipicamente não identificado. Em outras modalidades, o HCV é genótipo de HCV 1, opcionalmente genótipo de HCV 1a ou 1b. Em outras modalidades, o HCV pode ser selecionado dentre outros genótipos de HCV, que incluem genótipos de HCV 2 e/ou 3.

[00262] Sem desejar estar vinculado à teoria, acredita-se que os compostos da Fórmula I que exibem a inibição de replicação ou infecciosidade de HCV derivam sua atividade através da interação com ou ligação a um local alostérico que controla a conformação da proteína de HCV NS5B e que, desse modo, inibe síntese de RNA viral na célula hospedeira. Acredita-se que os compostos da Fórmula I que exibem a inibição de replicação ou infecciosidade de HCV interagem com ou se ligam aos NNI IV. Conforme demonstrado nos Exemplos abaixo, os compos-

tos da Fórmula I exibem inibição potente da atividade de NS5B RdRp em um ensaio bioquímico *in vitro*, assim como inibição de replicação de HCV conforme medido em um ensaio de célula replicon de HCV.

DEFINIÇÕES

[00263] É entendido que os compostos da invenção, conforme descrito no presente documento, podem ser substituídos por uma variedade de substituintes ou porções químicas funcionais. De modo geral, o termo "substituído", seja ou não precedido pelo termo "opcionalmente", e substituintes contidos nas fórmulas desta invenção, se referem à substituição de radicais de hidrogênio em uma dada estrutura pelo radical de um substituinte especificado. Quando mais de uma posição em qualquer dada estrutura pode ser substituída por mais de um substituinte selecionado a partir de um grupo especificado, os substituintes devem, a menos que indicado de outra maneira, ser entendidos como independentes, isto é, podem ser os mesmos ou diferentes em cada posição. Conforme usado no presente documento, o termo "substituído" é contemplado para incluir todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Em um aspecto amplo, os substituintes permissíveis incluem substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos, de carbono e heteroátomo de compostos orgânicos. Com os propósitos desta invenção, heteroátomos, tais como nitrogênio podem ter substituintes de hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permissíveis de compostos orgânicos descritos no presente documento que satisfaçam as valências dos heteroátomos. Adicionalmente, esta invenção não se destina a ser limitada de nenhuma maneira pelos substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Combinações de substituintes e variáveis previstas por esta invenção são, preferencialmente, aqueles que resultam na formação de compostos estáveis úteis, conforme descrito no presente documento, por exemplo, no tratamento e prevenção

de distúrbios associados à infecção pelo HCV.

[00264] O termo "alifático", conforme usado no presente documento, inclui cadeia linear tanto saturada quanto insaturada (isto é, não ramificada) ou hidrocarbonetos alifáticos ramificados, que são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos funcionais. Conforme será verificado por uma pessoa de habilidade comum na técnica, "alifático" se destina, no presente documento, a incluir, porém, sem limitação a porções químicas de alquila, alquenila, alquinila. Assim, conforme usado no presente documento, o termo "alquila" inclui grupos alquila lineares e ramificados. Uma convenção análoga se aplica a outros termos genéricos, tais como "alquenila", "alquinila" e semelhantes. Adicionalmente, conforme usado no presente documento, os termos "alquila", "alquenila", "alquinila" e semelhantes, englobam ambos os grupos substituídos e não substituídos.

[00265] Em determinadas modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm cerca de 1 a 20 átomos de carbono alifático (C₁₋₂₀). Em outras determinadas modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm cerca de 1 a 10 átomos de carbono alifático (C₁₋₁₀). Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm cerca de 1 a 8 átomos de carbono alifático (C₁₋₈). Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm cerca de 1 a 6 átomos de carbono alifático (C₁₋₆). Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm cerca de 1 a 4 átomos de carbono (C₁₋₄). Grupos alifáticos incluem, por exemplo, metila, etila, *n*-propila, isopropila (iPr), alila, *n*-butila (nBu), *sec*-butila, isobutila, *terc*-butila, *n*-pentila, *sec*-pentila, isopentila, *terc*-pentila, *n*-hexila, *sec*-hexila e semelhantes, que podem suportar um ou mais substituintes. Grupos alquenila incluem, por exemplo, etenila, propenila, butenila, 1-metil-2-

buten-1-ila e semelhantes. Grupos alquinila incluem, por exemplo, etinila, 2-propinila (propargila), 1-propinila e semelhantes.

[00266] O termo "alquila", conforme usado no presente documento, se refere a uma cadeia linear saturada ou hidrocarboneto ramificado. Grupos alquila podem ocorrer como radicais monovalentes ou divalentes em compostos revelados no presente documento. Em algumas modalidades, os grupos alquila têm 1 a 10 (C_{1-10}), 1 a 6 (C_{1-6}), 1 a 4 (C_{1-4}) ou 1 a 3 (C_{1-3}) átomos de carbono. Substituintes de alquila de cadeia linear saturada representativos incluem metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila e n-hexila; enquanto substituintes de alquila saturada ramificada incluem isopropila, *sec*-butila, isobutila, *terc*-butila, isopentila, 2-metilbutila, 3-metilbutila e semelhantes.

[00267] O termo "Bn", conforme usado no presente documento, se refere a um grupo benzila.

[00268] Os termos "amina" e "amino", conforme usados no presente documento, se referem a um grupo que tem a fórmula $-NR'R''$, sendo que R' e R'' são ambos hidrogênio. O termo "alquilamina", conforme usado no presente documento, se refere a um grupo que tem a fórmula $-NR'R''$, sendo que R' é hidrogênio ou alquila, e R'' é alquila. Assim, o termo alquilamina inclui monoalquilamina e dialquilamina. O termo "aminoalquila", conforme usado no presente documento, se refere a um grupo que tem a fórmula $-alquil-NR'R''$, sendo que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila.

[00269] O termo "éter", conforme usado no presente documento, se refere a um grupo que tem a fórmula $R'-O-R''$, sendo que R' e R'' são independentemente alquila ou outro substituinte ligado ao oxigênio por meio de um átomo de carbono, por exemplo, $-CH_2-O-CH_2$ ou $-CH_2-O-aril-(CH_2)_3$. O termo "tioéter", conforme usado no presente documento, se refere a um grupo similar que tem a fórmula $R'-S-R''$. O termo "(tio)éter", conforme usado no presente documento, se refere a

um grupo que compreende uma funcionalidade de éter ou tioéter, ou que tem funcionalidade de éter e tioéter híbrida, por exemplo $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$.

[00270] O termo "excipiente", conforme usado no presente documento, se refere a uma substância natural ou sintética formulada em conjunto com o ingrediente ativo de uma composição. Excipientes podem ser incluídos em uma composição para várias funções ou para transmitir várias propriedades à composição. Por exemplo, excipientes podem ser incluídos com o propósito de aumentar as formulações que contêm ingredientes ativos potentes (assim, frequentemente denominados "agentes de volume", "cargas" ou "diluentes"). Alternativamente, excipientes podem ser incluídos em uma formulação para conferir um aprimoramento terapêutico no ingrediente ativo na forma de dosagem final, tal como facilitar a absorção ou solubilidade de fármaco. A seleção de excipientes apropriados também depende da rota de administração e da forma de dosagem, assim como do ingrediente ativo e outros fatores. Por exemplo, para administração oral pode ser dada consideração aos corantes, aromatizantes, deslizantes, lubrificantes e semelhantes. Excipientes também podem ser úteis no processo de produção, para auxiliar no manuseio da substância ativa envolvida, tal como facilitando-se a fluidez de pó ou propriedades antiaderentes. Excipientes podem ser empregados para auxiliar na estabilidade da formulação, tal como prevenção de desnaturação ao longo da vida útil esperada, ou para evitar ou deter crescimento (conservantes) microbiano (por exemplo, bacteriano, fúngico).

[00271] O termo " IC_{50} ", conforme usado no presente documento, se refere a uma quantidade, concentração ou dosagem de um composto de teste particular que alcança uma inibição de 50% de uma resposta máxima em um ensaio *in vitro* — tal como um ensaio bioquímico ou enzimático — que mede tal resposta.

[00272] O termo "halo" ou "halogênio", conforme usado no presente documento, se refere a F, Cl, Br ou I.

[00273] O termo "polimerase de HCV", conforme usado no presente documento, se refere à polimerase de NS5B de HCV.

[00274] O termo "farmaceuticamente aceitável", conforme usado no presente documento em relação a um ingrediente (tal como um ingrediente ativo, um sal ou solvato do mesmo, ou um excipiente) que pode ser incluído em uma formulação farmacêutica para administração a um paciente, se refere àquele ingrediente que é aceitável no sentido de ser compatível com quaisquer outros ingredientes presentes na formulação farmacêutica e que não são prejudiciais ao paciente. De fato, normas e padrões farmacêuticos exigem que todo excipiente em medicamentos administrados aos seres humanos e outros animais, assim como a decomposição química ou os produtos de metabolismo de tais excipientes, sejam identificados e se mostrem seguros. O acrônimo GRAS é frequentemente aplicado a tais materiais, que significa que são "Geralmente Reconhecidos Como Seguros".

[00275] O termo "prevenir", conforme usado no presente documento, significa que os compostos da presente invenção são úteis quando administrados a um paciente que não foi diagnosticado como possivelmente tendo a doença no momento da administração, porém, que normalmente se esperaria desenvolver a doença ou estar em risco mais elevado para a doença. De modo geral, o termo "prevenir" se refere à administração de um composto da invenção antes do surgimento de sintomas, particularmente aos pacientes em risco de contrair a infecção pelo HCV. Os compostos da invenção retardarão o desenvolvimento dos sintomas de doença, atrasarão o surgimento da doença ou prevenirão que o individual desenvolva a doença.

[00276] O termo "pró-fármaco", conforme usado no presente documento, se refere a um composto químico que tem pouca ou ne-

nhuma atividade farmacológica por si ou que tem propriedades que são preferenciais para a administração, porém, que tem capacidade para passar por biotransformação para um metabolito terapeuticamente ativo de interesse. Por exemplo, uma forma de pró-fármaco de um composto da Fórmula I pode, por si, ter pouca ou nenhuma atividade inibidora contra polimerase de HCV, porém, passaria por biotransformação no corpo do paciente para a forma ativa do composto. Como outro exemplo, uma forma de pró-fármaco de um composto da Fórmula I pode ter uma ou mais propriedades físico-químicas, por exemplo, solubilidade, que transmite ao composto um perfil farmacocinético ou farmacodinâmico diferente. Biotransformação pode incluir hidrólise, oxidação, fotólise, ou por meio de processos fisiológicos ou metabólicos, por exemplo, por modificação enzimática. Um pró-fármaco pode ser idealizado como a incluir o composto terapêutico ligado por ligação covalente a uma porção pró-química, e o processo de biotransformação remove ou modifica a porção pró-química para render o composto terapêutico. Grupos funcionais comuns em compostos que podem ser substituídos por ou modificados para conter uma porção pró-química incluem, por exemplo, grupos amino, carbonila, carboxila, hidroxila, fosfonila e tiolila. Consultar, por exemplo, Rautio et al., *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7:255 a 270. Se um fármaco parente contém uma dessas porções químicas, o composto pode ser modificado com o uso de química biorreversível para conter uma porção pró-química. Alternativamente, o pró-fármaco pode ser preparado com a porção pró-química incorporada em um estágio sintético inicial, como pode ser desejado.

[00277] O termo "solvato", conforme usado no presente documento, se refere a um complexo de estequiometria variável formada por um soluto (nesta invenção, um composto da Fórmula I ou um sal do mesmo) e um solvente. Tais solventes com o propósito da invenção não

podem interferir na atividade biológica do soluto. Exemplos de solventes adequados incluem, porém, sem limitação a água, metanol, etanol e ácido acético. Preferencialmente, o solvente usado é um solvente farmacologicamente aceitável. No entanto, solvatos que têm solventes não farmacologicamente aceitáveis estão dentro do escopo da presente invenção, por exemplo, para uso como intermediários na preparação de outros compostos da Fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Com máxima preferência, o solvente usado é água e o solvato resultante também pode ser denominado um hidrato. Conforme usado no presente documento, e a menos que indicado de outra maneira, o termo "hidrato" significa um composto fornecido no presente documento ou um sal do mesmo inclui adicionalmente uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de água ligada por forças intermoleculares não covalentes.

[00278] O termo "estável", conforme usado no presente documento, se refere aos compostos que possuem estabilidade suficiente para permitir sua produção, e que mantêm a integridade do composto por um período de tempo suficiente para ser detectado e, preferencialmente, por um período de tempo suficiente para ser útil para os propósitos detalhados no presente documento. Por exemplo, um composto da invenção deveria ser suficientemente estável para permitir sua purificação ou isolamento, ou identificação; ou deveria ser suficientemente estável para permitir a formulação em uma forma de dosagem farmacologicamente aceitável.

[00279] O termo "indivíduo", conforme usado no presente documento, é um animal, tipicamente um mamífero, mais tipicamente um ser humano, tal como um paciente. O termo "hospedeiro", conforme usado no presente documento, é uma célula, tal como um hepatócito, ou um paciente humano ou outro indivíduo suspeito de ter, ou determinado a ter sido, infectado pelo HCV, conforme determinado através de técni-

cas genéticas ou serológicas convencionais.

[00280] O termo "substituído", conforme usado no presente documento, se refere a uma porção química na qual pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um substituinte diferente de hidrogênio. Por exemplo, se um grupo fenila se diz opcionalmente substituído, pelo menos um dos hidrogênios no anel de fenila é substituído por um substituinte que não é hidrogênio. Tipicamente, tais substituintes são pequenas porções químicas, tais como halo, hidroxila, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ ou ciano. Tais substituições, de modo geral, contribuem para uma propriedade desejável para a molécula ou pelo menos não diminuem substancialmente das propriedades desejáveis da molécula, e em qualquer caso, devem ser suficientemente estáveis para uso de acordo com os propósitos apresentados no presente documento.

[00281] O termo "quantidade terapêutica", conforme usado no presente documento, se refere a uma quantidade de um composto que seria razoavelmente esperada pelo médico profissional para ter um efeito terapêutico particular no paciente, ao levar em consideração tais fatores como sexo, idade, histórico genético, massa corporal, área de superfície corporal, modo de administração e semelhantes, não obstante idiosincrasias da fisiologia do paciente. O efeito terapêutico pode ser contemplado no tratamento, prevenção, e/ou gerenciamento de uma infecção pelo HCV ou uma afecção ou sintoma associado a tal infecção, ou o atraso ou minimização de um ou mais sintomas associados ao mesmo. O termo "quantidade terapêutica" pode, portanto, englobar uma quantidade que melhora a terapia geral, reduz ou evita sintomas ou causas de infecção pelo HCV, ou aprimora a eficácia terapêutica de outro agente terapêutico. É possível que uma quantidade terapêutica de um composto possa alcançar resultados diferentes quando administrado em diferentes pacientes. Em alguns casos, uma

quantidade de um composto que produz o benefício terapêutico para um paciente pode render pouco ou nenhum benefício para outro paciente, porém, ainda é considerada uma quantidade terapêutica. Em algumas modalidades, uma quantidade terapêutica de um composto ativo é uma quantidade determinada pela Administração de Alimentos e Fármacos dos Estados Unidos (ou uma organização correlativa em outro país ou região) para ser segura e eficaz no tratamento de infecção pelo HCV ou outra doença ou distúrbio especificada em um paciente humano.

[00282] Será verificado que a referência no presente documento à "terapia" e/ou "tratamento" inclui, porém, sem limitação a prevenção, retardamento, profilaxia, melhora e/ou cura da infecção pelo HCV ou sintomas médicos, afecções ou outras sequelas consequentes ou associadas (coletivamente, "doença HCV"). Assim, será verificado que as referências no presente documento ao tratamento ou prevenção de infecção pelo HCV incluem tratamento ou prevenção de infecção pelo HCV crônica, infecção pelo HCV aguda ou qualquer uma das doenças e distúrbios associados à HCV, tais como fibrose hepática, esteatose hepática, cirrose, crioglobulinemia e carcinoma hepatocelular. Consequentemente, os termos "tratar", "tratamento" e "em tratamento", conforme usado no presente documento, se referem a aliviar ou reduzir a gravidade de um sintoma associado à infecção pelo HCV ou uma afecção consequente a tal infecção. Em determinadas modalidades, compostos da invenção atrasarão ou retardarão a progressão da infecção pelo HCV, ou uma afecção consequente a tal infecção que, desse modo, torna possível para o indivíduo aproveitar um tempo de vida mais longo ou uma melhor qualidade de vida.

[00283] O termo "quantidade subterapêutica", conforme usado no presente documento, se refere a uma quantidade de um composto que, caso administrado sozinho, se espera que não exiba efeito tera-

pêutico ou nenhum efeito terapêutico significativo no paciente, ao levar em consideração os fatores supracitados. Quantidades subterapêuticas de um composto da Fórmula I podem ser úteis em terapia de combinação, na qual, por exemplo, dois ou mais compostos ativos são administrados para se obter um efeito terapêutico.

[00284] Efeito terapêutico ou de tratamento pode ser medido de qualquer maneira conhecida na técnica. Efeito terapêutico pode ser observado em pacientes de HCV assintomáticos por meio de atraso, redução ou prevenção de surgimento ou desenvolvimento de um ou mais sintomas característicos da doença HCV. Por exemplo, o efeito terapêutico pode ser observado através do atraso, redução ou prevenção de uma patologia hepática. Como outro exemplo, o efeito terapêutico pode ser observado através de redução de carga viral (tal como por avaliação de qPCR do número de cópias de RNA de HCV no sangue do paciente). Consultar, por exemplo, Highleyman L. e Franciscus A., "HCV Diagnostic Tools: HCV Viral Load Tests", HCSP Fact Sheet, v.3, maio de 2011 [http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/viralload.pdf].

[00285] O termo "quantidade eficaz", conforme usado no presente documento, se refere a uma quantidade de um composto que, quando fornecida a uma célula hospedeira ou um sistema *in vitro* ou *ex vivo* seria esperada que exibisse um efeito óbvio ou mensurável no sistema. Por exemplo, em um sistema de ensaio acelular ou celular adequado para medir uma atividade de polimerase de HCV, os compostos da Fórmula I podem inibir ou reduzir tal atividade de polimerase de HCV quando fornecidos em uma quantidade eficaz. Como outro exemplo, em um sistema de ensaio celular adequado para medir a replicação ou infecciosidade de HCV, os compostos da Fórmula I podem inibir ou reduzir tal atividade de HCV quando fornecidos em uma quantidade eficaz.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E FORMAS DE DOSAGEM

[00286] A invenção fornece composições, e em particular, composições farmacêuticas, que compreendem qualquer um dos compostos da Fórmula I (por exemplo, um único enantiômero, uma mistura de enantiômeros, ou uma mistura de diaestereômeros do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo) em combinação com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável. Consultar, por exemplo, RC Rowe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6ª edição, 2009, Pharmaceutical Press.

[00287] Enquanto diversas modalidades de composições, de acordo com a invenção, são apresentadas em detalhes abaixo, será entendido pela pessoa versada na técnica que compostos da Fórmula I não se limitam ao uso em composições especificamente adaptadas para administração como medicamentos, porém, que muitas outras composições que compreendem qualquer um dos compostos da Fórmula I podem ser produzidas com o uso de materiais e métodos convencionais. Conseqüentemente, a invenção fornece composições que compreendem qualquer um dos compostos da Fórmula I (por exemplo, um único enantiômero, uma mistura de enantiômeros, ou uma mistura de diaestereômeros do mesmo, ou um sal ou solvato do mesmo) em combinação com pelo menos um veículo, carreador, diluente, excipiente, ou uma mistura de um ou mais dos ingredientes supracitados. Por exemplo, espera-se que qualquer um dos compostos da Fórmula I possa aparecer em solução com um solvente que é considerado não aceitável para administração a seres humanos ou outros indivíduos. Adicionalmente, qualquer um dos compostos da Fórmula I pode ser preparado como um sal de um composto que é considerado não aceitável para administração a seres humanos ou outros indivíduos. A pessoa versada na técnica entenderá como preparar e interconverter tais formas de sal dos compostos, e tais composições que compreen-

dem tais compostos, por meio de técnicas convencionais.

[00288] As quantidades de vários compostos da Fórmula I a serem administradas podem ser determinadas por procedimentos padrão que levam em conta fatores, tais como a potência (IC_{50}), eficácia (EC_{50}) e a meia-vida biológica de composto, a idade, tamanho e peso do paciente, e a doença ou o distúrbio associado ao paciente. A importância desses e outros fatores a serem considerados são conhecidos por aqueles de habilidade comum na técnica.

[00289] Quantidades administradas também dependem das rotas de administração e do grau de biodisponibilidade oral. Por exemplo, para os compostos da Fórmula I com baixa biodisponibilidade oral, doses relativamente maiores terão que ser administradas. Administração oral é um método conveniente de administração dos compostos da Fórmula I.

[00290] De maneira adequada a composição farmacêutica está em forma de dosagem unitária. Para administração oral, por exemplo, um comprimido ou cápsula pode ser administrado; para aplicação nasal uma dose aerossol medida pode ser administrada; para aplicação transdérmica, uma formulação topical ou adesiva pode ser administrada; e para entrega transmucosa, um adesivo bucal pode ser administrado.

[00291] Cada unidade de dosagem para administração oral pode conter de 0,01 a 500 mg/Kg, por exemplo, de 0,1 a 50 mg/Kg, de um composto da Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, calculada como a base livre. A dosagem diária para rotas parenteral, nasal, inalação oral, transmucosa ou transdérmica pode conter de 0,01 mg a 100 mg/Kg, de um composto da Fórmula I. Uma formulação tópica pode conter 0,01 a 5,0% de um composto da Fórmula I. O ingrediente ativo pode ser administrado de 1 a 4 vezes ao dia, por exemplo, uma vez, duas vezes ou três vezes ao dia, suficiente para se

obter a atividade farmacêutica desejada.

[00292] As composições farmacêuticas podem ser formuladas em várias formas de dosagem, que incluem, porém, sem limitação a formas de dosagem para administração oral, parenteral ou tópica. As composições farmacêuticas também podem ser formuladas como formas de dosagem de liberação modificada, que incluem, porém, sem limitação às formas de dosagem de liberação atrasada, estendida, prolongada, sustentada, pulsátil, controlada, acelerada, rápida, alvejada e de liberação programada, e de retenção gástrica. Essas formas de dosagem podem ser preparadas de acordo com métodos e técnicas convencionais conhecidas por aqueles que são versados na técnica. Consultar, por exemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edição, 2005, Lippincott Williams & Wilkins; *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 9ª edição, 2010, Lippincott Williams & Wilkins.

[00293] Em um aspecto da invenção, as composições farmacêuticas são fornecidas em uma forma de dosagem para administração oral, que compreendem um composto fornecido no presente documento, que incluem um único enantiômero, uma mistura de enantiômeros, ou uma mistura de diaestereômeros do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato; e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[00294] Em outro aspecto da invenção, as composições farmacêuticas são fornecidas em uma forma de dosagem para administração parenteral, que compreendem um composto fornecido no presente documento, que incluem um único enantiômero, uma mistura de enantiômeros, ou uma mistura de diaestereômeros do mesmo, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo; e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[00295] Em ainda outro aspecto da invenção, as composições far-

macêuticas são fornecidas em uma forma de dosagem para administração tópica, que compreendem um composto fornecido no presente documento, que incluem um único enantiômero, uma mistura de enantiômeros, ou uma mistura de diaestereômeros do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato; e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável.

[00296] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser fornecidas em uma forma de dosagem unitária ou múltipla. Uma forma de dosagem unitária, conforme usado no presente documento, se refere a uma unidade fisicamente discreta adequada para administração a um indivíduo, e embalada individualmente conforme conhecido na técnica. Cada dose unitária contém uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo (ou ingredientes ativos) suficiente para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável exigido. Exemplos de uma forma de dosagem unitária incluem uma ampola, seringa, e comprimido e cápsula individualmente embalados. Uma forma de dosagem unitária pode ser administrada em frações ou múltiplas do mesmo. Uma forma de dosagem múltipla é uma pluralidade de formas de dosagem unitárias idênticas embaladas em um único recipiente a ser administrado em uma forma de dosagem unitária segregada. Exemplos de formas de dosagem múltiplas incluem, sem limitação, frascos, garrafas, embalagens alveolares e embalagens de papelão de comprimidos ou cápsulas.

[00297] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser administradas de uma vez, ou múltiplas vezes em intervalos de tempo. É entendido que a dosagem e a duração de tratamento adequados para um paciente particular podem variar com a idade, peso e afecção do paciente que é tratado, e podem ser determinadas empiricamente com o uso de protocolos de teste conhecidos

ou por extrapolação de teste *in vivo* ou *in vitro* ou dados de diagnóstico. É entendido adicionalmente que para qualquer indivíduo particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das composições farmacêuticas fornecidas no presente documento.

ADMINISTRAÇÃO ORAL

[00298] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser fornecidas em formas de dosagem sólida, semisólida ou líquida para administração oral. Conforme usado no presente documento, a administração oral também inclui administração bucal, lingual e sublingual. Formas de dosagem oral adequadas incluem, porém, sem limitação a comprimidos, cápsulas, pílulas, pastilhas redondas, drágeas, pastilhas, hóstias, pelotas, goma de mascar medicada, grânulos, pós a granel, pós ou grânulos efervescentes ou não efervescentes, soluções, emulsões, suspensões, bolachas, granulados, elixires e xaropes.

[00299] Adicionalmente ao ingrediente ativo (ou ingredientes ativos), as composições farmacêuticas para administração oral podem conter um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, que incluem, porém, sem limitação a aglutinantes, cargas, diluentes, desintegrantes, agentes molhantes, lubrificantes, deslizantes, agentes corantes, inibidores de migração de tinta, agentes adoçantes e agentes aromatizantes. Excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados são conhecidos e descritos na técnica. Consultar, por exemplo, RC Rowe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6ª edição, 2009, Pharmaceutical Press.

[00300] Aglutinantes ou granuladores transmitem coesão a um comprimido para garantir que o comprimido permaneça intacto após compressão. Aglutinantes ou cargas adequadas incluem, porém, sem

limitação a amidos, tais como amido de milho, amido de batata e amido pré-gelatinizado (por exemplo, STARCH 1500); gelatina; açúcares, tais como sacarose, glicose, dextrose, melão e lactose; gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, ácido algínico, alginatos, extrato de musgo da Irlanda, goma panwar, goma ghatti, cascas de mucilagem de isabgol (psílio), polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabinogalactano de larício, tragacanto em pó e goma guar; celuloses, tais como etilcelulose (EC), acetato de celulose, carboximetilcelulose (CMC), metilcelulose, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC); celuloses microcristalinas, tais como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); e misturas dos mesmos. Cargas adequadas incluem, porém, sem limitação a talco, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, celulose em pó, dextratos, caulim, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos. Em determinadas modalidades, o aglutinante ou carga está presente de cerca de 50 a cerca de 99% em peso nas composições farmacêuticas fornecidas no presente documento.

[00301] Diluentes adequados incluem, porém, sem limitação a difosfato de cálcio, sulfato de cálcio, lactose, sorbitol, sacarose, inositol, celulose, caulim, manitol, cloreto de sódio, amido seco e açúcar em pó. Determinados diluentes, tais como manitol, lactose, sorbitol, sacarose e inositol, quando presentes em quantidade suficiente, podem transmitir propriedades a alguns comprimidos comprimidos que permitem desintegração na boca através da mastigação. Tais comprimidos comprimidos podem ser usados como comprimidos mastigáveis.

[00302] Desintegrantes adequados incluem, porém, sem limitação a ágar; bentonita; celuloses, tais como metilcelulose e CMC; produtos de madeira; esponja natural; resinas de troca de cátion; ácido algínico; gomas, tais como goma guar e Veegum HV; polpa cítrica; celuloses

reticuladas, tais como croscarmelose; polímeros reticulados, tais como crospovidona; amidos reticulados; carbonato de cálcio; celulose microcristalina, tal como glicolato de amido de sódio; potássio polacrilina; amidos, tais como amido de milho, amido de batata, amido de tapioca e amido pré-gelatinizado; argilas; alinhamentos; e misturas dos mesmos. A quantidade de um desintegrante nas composições farmacêuticas fornecidas no presente documento varia sob o tipo de formulação, e é prontamente discernível àqueles de habilidade comum na técnica. Em determinadas modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas no presente documento contêm de cerca de 0,5 a cerca de 15% ou de cerca de 1 a cerca de 5% em peso de um desintegrante.

[00303] Lubrificantes adequados incluem, porém, sem limitação a estearato de cálcio; estearato de magnésio; estearilfumarato de sódio; óleo mineral; óleo mineral leve; glicerina; sorbitol; manitol; glicóis, tais como beenato de glicerol e polietilenoglicol (PEG); ácido esteárico; ácido fumárico esteárico; sulfato de laurila de sódio; talco; óleo vegetal hidrogenado, que inclui óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de sésamo, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; estearato de zinco; oleato etílico; laureato etílico; ágar; amido; lycopodium; sílica ou géis de sílica, tal como AEROSIL[®] 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) e CAB-O-SIL[®] (Cabot Co., Boston, MA); e misturas dos mesmos. Em determinadas modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas no presente documento contêm cerca de 0,1 a cerca de 5% em peso de um lubrificante.

[00304] Deslizantes adequados incluem, porém, sem limitação a dióxido de silício coloidal, CAB-O-SIL[®] e talco livre de asbestos.

[00305] Agentes corantes adequados incluem, porém, sem limitação a qualquer um dos corantes de FD&C solúveis em água aprovados e certificados, corantes de FD&C solúveis em água suspensos em hidrato de alumina e lagos de cores, e misturas dos mesmos. Um lago

de cores é a combinação por adsorção de um corante solúvel em água com um óxido hidratado de um metal pesado, que resulta em uma forma insolúvel do corante.

[00306] Agentes aromatizantes adequados incluem, porém, sem limitação a aromatizantes naturais extraídos de plantas, tais como frutas, e mesclas sintéticas de compostos que produzem uma sensação de gosto agradável, tal como hortelã e metilsalicilato.

[00307] Agentes adoçantes adequados incluem, porém, sem limitação a sacarose, lactose, manitol, xaropes, glicerina e adoçantes artificiais, tais como sacarina e aspartame.

[00308] Agentes emulsificantes adequados incluem, porém, sem limitação a gelatina, acácia, tragacanto, bentonita e tensoativos, tais como monooleato de polioxietileno sorbitano (TWEEN® 20), monooleato de polioxietileno sorbitano 80 (TWEEN® 80) e oleato de trietanolamina.

[00309] Agentes dispersantes e de suspensão adequados incluem, porém, sem limitação a CMC de sódio, pectina, tragacanto, Veegum, acácia, HPMC e PVP.

[00310] Conservantes adequados incluem, porém, sem limitação a glicerina, ésteres de ácido *p*-hidroxibenzoico (por exemplo, metil e propil-parabeno), ácido benzoico, benzoato de sódio e álcool.

[00311] Agentes molhantes adequados incluem, porém, sem limitação a monoestearato de propilenoglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenoglicol e éter de laurila de polioxietileno.

[00312] Solventes adequados incluem, porém, sem limitação a glicerina, sorbitol, álcool etílico e xarope.

[00313] Líquidos não aquosos adequados utilizados em emulsões incluem, porém, sem limitação a óleo mineral e óleo de semente de algodão.

[00314] Ácidos orgânicos adequados incluem, porém, sem limitação

a ácido cítrico e tartárico.

[00315] Fontes de dióxido de carbono adequadas incluem, porém, sem limitação a bicarbonato de sódio e carbonato de sódio.

[00316] Deve ser entendido que um excipiente particular pode servir para mais de uma função, mesmo com a mesma formulação.

[00317] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser fornecidas como comprimidos comprimidos, triturados de comprimido, drágeas mastigáveis, comprimidos rapidamente dissolvidos, múltiplos comprimidos comprimidos, comprimidos revestidos entéricos, comprimidos revestidos por açúcar ou comprimidos revestidos por filme. Comprimidos revestidos entéricos são comprimidos comprimidos revestidos com substâncias que resistem à ação do ácido estomacal, porém, se dissolvem ou desintegram no intestino, assim, protegem os ingredientes ativos do ambiente ácido do estômago. Revestimentos entéricos incluem, porém, sem limitação a ácidos graxos, gorduras, fenilsalicilato, ceras, goma-laca, goma-laca amonizada e ftalatos de acetato de celulose. Comprimidos revestidos por açúcar são comprimidos comprimidos cercados por um revestimento de açúcar, que pode ser benéfico em esconder o gosto ou odor indesejado e em proteger os comprimidos da oxidação. Comprimidos revestidos por filme são comprimidos comprimidos que são revestidos com uma camada fina ou filme de um material solúvel em água. Revestimentos de filme incluem, porém, sem limitação a hidroxietilcelulose, CMC de sódio, polietilenoglicol 4000 e ftalato de acetato de celulose. O revestimento de filme transmite as mesmas características gerais que o revestimento de açúcar. Múltiplos comprimidos comprimidos são comprimidos comprimidos produzidos a partir de mais de um ciclo de compressão, que inclui comprimidos em camada, revestidos por prensa e revestidos a seco.

[00318] As formas de dosagem de comprimido podem ser prepara-

das a partir do ingrediente ativo em formas de pó, cristalina ou granular, sozinho ou em combinação com pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável; que inclui, por exemplo, um aglutinante, desintegrante, polímero de liberação controlada, lubrificante, diluente e/ou colorante. Agentes adoçantes e aromatizantes são especialmente úteis na formação de comprimidos e drágeas mastigáveis.

[00319] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser fornecidas como cápsulas suaves ou duras, que podem ser produzidas a partir de, por exemplo, gelatina, metilcelulose, pululano, amido ou alginato de cálcio. A cápsula dura de gelatina, também conhecida como cápsula seca carregada (DFC), consiste em duas seções, sendo que uma desliza sobre a outra, assim, envolvem completamente o ingrediente ativo. A cápsula suave elástica (SEC) é um invólucro globular suave, tal como um invólucro de gelatina, que é plastificado pela adição de glicerina, sorbitol ou um poliol similar. Os invólucros suaves de gelatina podem conter um conservante para evitar o crescimento de microrganismos. Conservantes adequados são aqueles conforme descritos no presente documento, que incluem, porém, sem limitação a metil e propil-parabenos e ácido sórbico. As formas de dosagem líquida, semissólida e sólida fornecidas no presente documento podem ser encapsuladas em uma cápsula com o uso de métodos convencionais. Formas de dosagem líquida e semissólida adequadas incluem, porém, sem limitação a soluções e suspensões em carbonato de propileno, óleos vegetais ou triglicerídeos. As cápsulas também podem ser revestidas conforme conhecido por aqueles que são versados na técnica de modo a modificar ou manter a dissolução do ingrediente ativo.

[00320] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser fornecidas em formas de dosagem líquida e semissólida, que incluem, porém, sem limitação a emulsões, soluções,

suspensões, elixires e xaropes. Uma emulsão é um sistema de duas fases, no qual um líquido é dispersado na forma de pequenos glóbulos ao longo de outro líquido, que pode ser óleo em água ou água em óleo. Emulsões podem incluir um líquido ou solvente farmacologicamente aceitável não aquoso, agente emulsificante e conservante. Suspensões podem incluir um agente de suspensão farmacologicamente aceitável e conservante. Soluções alcoólicas aquosas podem incluir um acetal farmacologicamente aceitável, tal como um acetal di(alquila inferior) de um aldeído de alquila inferior, por exemplo, dietilacetal de acetaldeído; e um solvente miscível em água que tem um ou mais grupos hidroxila, tal como propilenoglicol e etanol. Elixires são soluções claras, adoçadas e hidroalcoólicas. Xaropes são soluções aquosas concentradas de um açúcar, por exemplo, sacarose, e também podem conter um conservante. Para uma forma de dosagem líquida, por exemplo, uma solução em um polietilenoglicol pode ser diluída com uma quantidade suficiente de um carreador líquido farmacologicamente aceitável, por exemplo, água, a ser medida convenientemente para administração.

[00321] Outras formas de dosagem líquida e semissólida úteis incluem, porém, sem limitação àquelas que contêm um ingrediente ativo, por exemplo, um composto da Fórmula I e um mono ou polialquileno-glicol dialquilado, que inclui, 1,2-dimetoximetano, diéter dimetílico de etilenoglicol, triéter dimetílico de etilenoglicol, tetraéter dimetílico de etilenoglicol, éter de polietilenoglicol-350-dimetila, éter de polietilenoglicol-550-dimetila, éter de polietilenoglicol-750-dimetila, em que 350, 550 e 750 se referem ao peso molecular médio aproximado do polietilenoglicol. Essas formulações podem compreender adicionalmente um ou mais antioxidantes, tais como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), propilgalato, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido máli-

co, sorbitol, ácido fosfórico, bissulfito, metabissulfito de sódio, ácido tioldipropiônico e seus ésteres, e ditiocarbamatos.

[00322] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento para administração oral também podem ser fornecidas na forma de lipossomas, micelas, microesferas ou nanossistemas. Formas de dosagem de micela podem ser preparadas, conforme descrito no documento de Patente Nº U.S. 6.350.458.

[00323] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser fornecidas como grânulos ou pós efervescentes ou não efervescentes, a serem reconstituídos em uma forma de dosagem líquida. Excipientes farmacêuticamente aceitáveis usados nos grânulos ou pós não efervescentes podem incluir diluentes, adoçantes e agentes molhantes. Excipientes farmacêuticamente aceitáveis usados nos grânulos ou pós efervescentes podem incluir ácidos orgânicos e uma fonte de dióxido de carbono.

[00324] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser formuladas como formas de dosagem de liberação imediata ou modificada, que incluem formas de liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

[00325] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser coformuladas com outros ingredientes ativos que não transmitem a ação terapêutica desejada, ou com substâncias que suplementam a ação desejada.

ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL

[00326] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser administradas parenteralmente por injeção, infusão ou implantação, para administração local ou sistêmica. Administração parenteral, conforme usado no presente documento, inclui administração intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraniana, intramuscular, intra-

sinovial e subcutânea.

[00327] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser formuladas em quaisquer formas de dosagem que sejam adequadas para administração parenteral, que incluem soluções, suspensões, emulsões, micelas, lipossomas, microesferas, nanossistemas, e formas sólidas adequadas para soluções ou suspensões em líquido antes da injeção. Tais formas de dosagem podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais conhecidos por aqueles que são versados na técnica da ciência farmacêutica. Consultar, por exemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*; supra.

[00328] As composições farmacêuticas destinadas à administração parenteral podem incluir um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, que incluem, porém, sem limitação a veículos aquosos, veículos miscíveis em água, veículos não aquosos, agentes antimicrobianos, ou conservantes contra o crescimento de microrganismos, estabilizantes, intensificadores de solubilidade, agentes isotônicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locais, agentes dispersantes e de suspensão, agentes molhantes ou emulsificantes, agentes de complexação, agentes sequestrantes ou quelantes, crioprotetores, lioprotetores, agentes espessantes, agentes de ajuste de pH e gases inertes. Excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados são conhecidos e descritos na técnica. Consultar, por exemplo, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, supra.

[00329] Veículos aquosos adequados incluem, porém, sem limitação a água, solução salina, solução salina fisiológica ou solução salina de tampão de fosfato (PBS), injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer, injeção de dextrose isotônica, injeção de água estéril e injeção de dextrose e Ringer lactado. Veículos não aquosos incluem, porém, sem limitação a óleos fixos de origem vegetal, óleo de rícino, óleo de

milho, óleo de semente de algodão, óleo de oliva, óleo de amendoim, óleo de hortelã, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de soja, óleos vegetais hidrogenados, óleo de soja hidrogenado, triglicerídeos de cadeia média de óleo de coco e óleo de semente de palmeira. Veículos miscíveis em água incluem, porém, sem limitação a etanol, 1,3-butanediol, polietilenoglicol líquido (por exemplo, polietilenoglicol 300 e polietilenoglicol 400), propilenoglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida e sulfóxido de dimetila.

[00330] Agentes antimicrobianos ou conservantes adequados incluem, porém, sem limitação a fenóis, cresóis, mercuriais, álcool benzílico, clorobutanol, timerosal, cloreto de benzalcônio (por exemplo, cloreto de benzetônio), metil e propil-parabenos e ácido sórbico. Agentes isotônicos adequados incluem, porém, sem limitação a cloreto de sódio, glicerina e dextrose. Agentes tamponantes adequados incluem, porém, sem limitação a fosfato e citrato. Antioxidantes adequados são aqueles conforme descritos no presente documento, que incluem bis-sulfito e metabissulfito de sódio. Anestésicos locais adequados incluem, porém, sem limitação a cloridrato de procaína. Agentes dispersantes e de suspensão adequados são aqueles conforme descritos no presente documento, que incluem CMC de sódio, HPMC e PVP. Agentes emulsificantes adequados incluem aqueles descritos no presente documento, que incluem monolaurato de polioxietileno sorbitano, monooleato de polioxietileno sorbitano 80 e oleato de trietanolamina. Agentes sequestrantes ou quelantes adequados incluem, porém, sem limitação a EDTA. Agentes de ajuste de pH adequados incluem, porém, sem limitação a hidróxido de sódio, ácido clorídrico, ácido cítrico e ácido láctico. Agentes de complexação adequados incluem, porém, sem limitação a ciclodextrinas, que incluem α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutileter- β -ciclodextrina e sulfobutileter-7- β -ciclodextrina (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

[00331] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser formuladas para administração de dosagem única ou múltipla. As formulações de dosagem única podem ser embaladas, por exemplo, em uma ampola, um vaso ou uma seringa. Em determinadas modalidades, as formulações parenterais de dosagem múltipla contêm um agente antimicrobiano em concentrações bacteriostáticas ou fungistáticas. Em determinadas modalidades, as formulações parenterais fornecidas no presente documento são estéreis, conforme conhecido e praticado na técnica.

[00332] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas são fornecidas como soluções estéreis prontas para o uso. Em outra modalidade, as composições farmacêuticas são fornecidas como produtos solúveis secos estéreis, que incluem pós liofilizados e comprimidos hipodérmicos, a serem reconstituídos com um veículo antes do uso. Em ainda outra modalidade, as composições farmacêuticas são fornecidas como suspensões estéreis prontas para o uso. Em ainda outra modalidade, as composições farmacêuticas são fornecidas como produtos insolúveis secos estéreis a serem reconstituídos com um veículo antes do uso. Em ainda outra modalidade, as composições farmacêuticas são fornecidas como emulsões estéreis prontas para o uso.

[00333] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser formuladas como formas de dosagem de liberação imediata ou modificada, que incluem formas de liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

[00334] As composições farmacêuticas podem ser formuladas como uma suspensão, sólido, semissólido ou líquido tixotrópico, para administração como um depósito implantado. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas no presente documento são dispersadas em uma matriz interna sólida, que é cercada por uma

membrana polimérica externa que é insolúvel nos fluidos corporais, porém, permite que o ingrediente ativo nas composições farmacêuticas se disperse através dos mesmos.

[00335] Matrizes internas adequadas incluem polimetilmetacrilato, polibutil-metacrilato, policloreto de vinila plastificado ou não plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, borracha natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de acetato de etileno-vinila, borrachas de silicone, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicone, polímeros hidrofílicos, tais como hidrogéis de ésteres de ácido acrílico e metacrílico, colágeno, álcool polivinílico reticulado e acetato polivinílico parcialmente hidrolisado reticulado.

[00336] Membranas poliméricas externas adequadas incluem polietileno, polipropileno, copolímeros de acetato de etileno/vinila, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de acrilato de etileno/etila, borrachas de silicone, polidimetilsiloxanos, borracha de neoprene, polietileno clorado, policloreto de vinila, copolímeros de cloreto de vinila com acetato de vinila, cloreto de vinilideno, etileno e propileno, tereftalato de polietileno ionômero, borrachas de epicloridrina de borracha de butila, copolímero de álcool de etileno/vinila, terpolímero de álcool de acetato/vinila de etileno/vinila e copolímero de etileno/viniloxietanol.

ADMINISTRAÇÃO TÓPICA

[00337] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser administradas topicamente na pele, orifícios ou mucosa. A administração tópica, conforme usado no presente documento, inclui administração (intra)dérmica, conjuntiva, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratória e retal.

[00338] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser formuladas em quaisquer formas de dosagem que

sejam adequadas para administração tópica para efeito local ou sistêmico, que inclui emulsões, soluções, suspensões, cremes, géis, hidro-géis, pomadas, pós, molhos, elixires, loções, suspensões, tinturas, pastas, espumas, filmes, aerossóis, irrigações, pulverizações, supositórios, bandagens e adesivos dérmicos. A formulação tópica das composições farmacêuticas fornecida no presente documento também pode compreender lipossomas, micelas, microesferas, nanossistemas e misturas dos mesmos.

[00339] Excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados para uso nas formulações tópicas fornecidas no presente documento incluem, porém, sem limitação a veículos aquosos, veículos miscíveis em água, veículos não aquosos, agentes antimicrobianos ou conservantes contra o crescimento de microrganismos, estabilizantes, intensificadores de solubilidade, agentes isotônicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locais, agentes dispersantes e de suspensão, agentes molhantes ou emulsificantes, agentes de complexação, agentes sequestrantes ou quelantes, intensificadores de penetração, crioprotetores, lioprotetores, agentes espessantes e gases inertes. Excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados são conhecidos e descritos na técnica. Consultar, por exemplo, *Handbook of Pharmaceutical Excipients, supra*.

[00340] As composições farmacêuticas também podem ser administradas topicamente através de eletroporação, iontoforese, fonoforese, sonoforese ou injeção de microagulha ou livre de agulha, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) e BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

[00341] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser fornecidas na forma de pomadas, cremes ou géis. Veículos de pomada adequados incluem veículos de hidrocarboneto ou oleaginosos, que incluem banha, banha benzoinada, óleo de oliva,

óleo de semente de algodão, e outros óleos; petrolato branco; veículos emulsionáveis ou de absorção, tais como petrolato hidrofílico, sulfato de hidroxiestearina, e lanolina anidra; veículos removíveis em água, tais como pomada hidrofílica; veículos de pomada solúvel em água, que incluem glicóis de peso molecular variante; e veículos de emulsão, sejam emulsões de água em óleo (W/O) ou emulsões de óleo em água (O/W), que incluem álcool cetílico, glicerilmonoestearato, lanolina e ácido esteárico. Esses veículos são emolientes, porém, exigem geralmente adição de antioxidantes e conservantes.

[00342] Bases de creme adequadas podem ser de óleo em água ou água em óleo. Veículos de creme podem ser laváveis em água, e conter uma fase de óleo, um emulsificante, e uma fase aquosa. A fase de óleo também é denominada a fase "interna", que compreende, de modo geral, petrolato e um álcool graxo, tal como álcool cetílico ou de estearílico. A fase aquosa normalmente, embora não necessariamente, excede a fase de óleo em volume, e geralmente contém um umectante. O emulsificante em uma formulação de creme pode ser um tensoativo não iônico, aniônico, catiônico ou anfotérico.

[00343] Géis são sistemas semissólidos de tipo de suspensão. Géis de fase única contêm macromoléculas orgânicas distribuídas de maneira substancialmente uniforme ao longo de um carreador líquido. Agentes gelificantes adequados incluem polímeros de ácido acrílico reticulados, tais como carbômeros, carboxipolialquilenos, CARBOPOL®; polímeros hidrofílicos, tais como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno e álcool polivinílico; polímeros celulósicos, tais como HPC, HEC, HPMC, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e metilcelulose; gomas, tais como tragacanto e goma xantana; alginato de sódio; e gelatina. Para preparar um gel uniforme, agentes dispersantes, tais como álcool ou glicerina podem ser adicionados, ou o agente gelificante pode ser distribuído por trituração,

mistura mecânica e/ou agitação.

[00344] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser administradas por via retal, uretral, vaginal ou perivaginal na forma de supositórios, pessários, sondas, emplastos ou cataplasma, pastas, pós, molhos, cremes, malagma, contraceptivos, pomadas, soluções, emulsões, suspensões, tampões, géis, espumas, pulverizações ou enemas. Essas formas de dosagem podem ser produzidas com o uso de processos convencionais, tais como são descritos em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra.

[00345] Supositórios retais, uretrais e vaginais são corpos sólidos para inserção em orifícios do corpo, que são sólidos a temperaturas comuns, porém, derretem ou amolecem em temperatura corporal para liberar o ingrediente ativo (ou ingredientes ativos) dentro dos orifícios. Excipientes farmacêuticamente aceitáveis utilizados em supositórios retais e vaginais incluem bases ou veículos, tais como agentes de rigidez, que transmitem à formulação um ponto de fusão nas proximidades da temperatura corporal. Veículos adequados incluem, porém, sem limitação a manteiga de cacau (óleo de teobroma), gelatina de glicerina, carbowax (polioxietilenoglicol), espermacete, parafina, cera branca e amarela, e misturas apropriadas de mono, di e triglicerídeos de ácidos graxos, hidrogéis, tais como álcool polivinílico, hidroxietilmetacrilato, ácido poliacrílico; e gelatina glicerinada. Combinações dos vários veículos podem ser usadas. Supositórios retais e vaginais podem compreender adicionalmente antioxidantes, conforme descrito no presente documento, que incluem bissulfito e metabissulfito de sódio. Supositórios retais e vaginais podem ser preparado pelo método comprimido ou moldagem. A massa típica de um supositório retal e vaginal é de cerca de 2 a cerca de 3 g.

[00346] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser administradas via intranasal ou por inalação para

o trato respiratório. As composições farmacêuticas podem ser fornecidas na forma de um aerossol ou solução para entrega com o uso de um recipiente pressurizado, bomba, pulverizante, atomizador, tal como um atomizador que usa eletro-hidrodinâmica para produzir uma névoa fina, ou nebulizador, sozinho ou em combinação com um propulsor adequado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. As composições farmacêuticas também podem ser fornecidas como um pó seco para insuflação, sozinho ou em combinação com um carreador inerte, tal como lactose ou fosfolipídeos; ou gotas nasais. Para uso intranasal, o pó pode compreender um agente bioadesivo, que inclui quitosana ou ciclodextrina.

[00347] Soluções ou suspensões para uso em um recipiente pressurizado, bomba, spray, atomizador, ou nebulizador podem ser formuladas para conter etanol, etanol aquoso ou um agente alternativo adequado, solvente ou sistema de solvente para distribuir, solubilizar ou estender a liberação do ingrediente ativo fornecido no presente documento; e/ou um propulsor como solvente; e/ou um tensoativo, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico ou um ácido oligolático.

[00348] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento podem ser micronizadas para um tamanho adequado para entrega através de inalação, tal como cerca de 50 micrômetros ou menos, ou cerca de 10 micrômetros ou menos. Partículas de tais tamanhos podem ser preparadas com o uso de um método fragmentado conhecido por aqueles que são versados na técnica, tal como moagem a jato espiral, moagem a jato de leite fluido, processamento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneização de alta pressão ou secagem por pulverização.

[00349] Cápsulas, bolhas e cartuchos para uso em um inalador ou insuflador podem ser formuladas para conter uma mistura de pó das composições farmacêuticas fornecidas no presente documento; uma

base de pó adequada, tal como lactose ou amido; e um modificador de desempenho, tal como/-leucina, manitol ou estearato de magnésio. A lactose pode ser anidra ou na forma de mono-hidratos. Outros excipientes ou carreadores adequados incluem dextrana, glicose, maltose, sorbitol, xilitol, frutose, sacarose e trealose. As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento para administração inalada/intranasal podem compreender adicionalmente um agente aromatizante adequado, tal como mentol e levomentol, ou adoçantes, tais como sacarina ou sódio de sacarina.

[00350] As composições farmacêuticas fornecidas no presente documento para administração tópica podem ser formuladas de modo a serem de liberação imediata ou liberação modificada, que inclui liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

COADMINISTRAÇÃO E COMBINAÇÕES

[00351] Os termos "coadministração" e "em combinação com" incluem a administração de dois ou mais agentes farmacologicamente ativos (por exemplo, um composto da Fórmula I e outro agente antiviral ou segundo agente) seja simultaneamente, em conjunto ou sequencialmente sem limites de tempo específicos. Em uma modalidade, ambos os agentes estão presentes na célula ou no corpo do paciente ao mesmo tempo ou exercem seu efeito biológico ou terapêutico ao mesmo tempo. Em uma modalidade, os dois ou mais agentes ativos estão na mesma composição ou forma de dosagem unitária. Em outra modalidade, os dois ou mais agentes ativos são fornecidos em composições ou formas de dosagem unitárias separadas.

[00352] As combinações acima podem ser convenientemente apresentadas para uso na forma de uma formulação farmacêutica e, assim, formulações farmacêuticas que compreendem uma combinação, conforme definido acima, juntamente com pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável do mesmo, representam um aspecto adicio-

nal da invenção. Assim, em algumas modalidades, a invenção fornece composições que compreendem um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, e que compreende adicionalmente um ou dois compostos adicionais que têm atividade anti-HCV. Alternativamente, em algumas modalidades, a invenção fornece o uso combinado de um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, e que compreende adicionalmente o uso de um ou dois compostos adicionais que têm atividade anti-HCV, cada um em uma composição com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável ou em conjunto em uma composição com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00353] Em algumas modalidades, a invenção fornece o uso combinado de um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para preparar uma composição que compreende o composto da Fórmula I, um ou dois compostos adicionais que têm atividade anti-HCV, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00354] Os componentes das combinações podem ser administrados sequencial ou simultaneamente, ou em subcombinações, em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas. Combinações apropriadas podem ser identificadas por aqueles versados na técnica.

[00355] Os compostos da Fórmula I e outros componentes individuais de tais combinações podem ser fornecidos em quantidades terapêuticas ou subterapêuticas. Independentemente de se cada componente na combinação é propriamente fornecido em uma quantidade que seria, de alguma forma, considerada terapêutica ou subterapêutica, e independentemente se os componentes são direcionados a efeitos terapêuticos específicos iguais ou diferentes, uma combinação de

acordo com a invenção é administrada em uma quantidade em que um praticante versado na técnica consideraria adequada para o tratamento de HCV, conforme descrito no presente documento. Em tais casos, se diz que a combinação é administrada em uma quantidade terapêutica. Consequentemente, uma quantidade de um composto da invenção pode ser considerada subterapêutica se for administrada sozinha, porém, seria considerada uma quantidade terapêutica se a combinação ou regime de coadministração for considerado terapeuticamente eficaz. Por exemplo, uma quantidade de um composto da Fórmula I pode ser administrada em uma quantidade que obtém um efeito terapêutico, por exemplo, uma redução em carga viral de hepatite C, em combinação com um ou mais outros agentes ativos.

[00356] Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com um ou mais outros agentes antivirais. Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com dois outros agentes antivirais. Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com três outros agentes antivirais. Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com quatro outros agentes antivirais. Tais combinações são, por vezes, denominadas "coquetéis". Algumas combinações de agentes antivirais são usadas na clínica para melhorar a habilidade de HCV em sofrer mutação para superar a atividade inibidora de um único agente. O uso de um composto da Fórmula I em tais combinações pode, portanto, transmitir vantagens terapêuticas úteis.

[00357] Combinações ou coadministração dos compostos da invenção com outros agentes ativos pode exibir de maneira desejável efeitos sinérgicos (isto é, o efeito que é obtido quando os ingredientes ativos são administrados em conjunto é maior que a soma dos efeitos de cada agente administrado separadamente) e/ou uma barreira mais

elevada para a resistência ao fármaco. Por exemplo, se dois agentes são coadministrados, seu efeito combinado pode ser sinérgico se um efeito terapêutico for obtido, não obstante que não se esperaria que os dois agentes rendessem um efeito terapêutico equivalente se administrados separadamente ou em conjunto. Pelo contrário, pode se dizer que o antagonismo de dois agentes existe se seu efeito combinado for menor que a soma dos efeitos de cada agente administrado separadamente. Sinergia, resistência ao fármaco e antagonismo podem ser medidos com o uso de qualquer método que é geralmente aceito na técnica, tal como por meio de curvas de resposta de concentração para um parâmetro de interesse. Sinergia, resistência ao fármaco ou antagonismo para uma dada combinação podem ser determinados para a inibição de infecção pelo HCV, atividade de polimerase de HCV, um efeito farmacocinético ou farmacodinâmico, ou semelhantes.

[00358] Doses e regimes de dosagem dos compostos da Fórmula I juntamente com segundos agentes ativos e combinações dos mesmos deveriam depender da indicação específica que é tratada, da idade e afecção do paciente e da gravidade de efeitos adversos, e podem ser ajustados adequadamente por aqueles que são versados na técnica. Exemplos de doses e regimes de dosagem para outras porções químicas ativas podem ser encontrados, por exemplo, em *Physician's Desk Reference*, e exigirão adaptação ao uso nos métodos da invenção.

[00359] Consequentemente, em algumas modalidades, é administrada ao paciente uma quantidade terapêutica de uma combinação que compreende um composto da Fórmula I e pelo menos um outro agente ativo a um paciente em necessidade do mesmo. Em algumas modalidades, a quantidade administrada de pelo menos um outro agente ativo é subterapêutica. Em algumas modalidades, a quantidade administrada do pelo menos um outro agente ativo é terapêutica. Em algumas modalidades, a quantidade administrada do composto da

Fórmula I é subterapêutica. Em outras modalidades, a quantidade administrada do composto da Fórmula I é terapêutica.

[00360] Agentes ativos adequados para uso em combinação com um composto da Fórmula I podem ser agentes que têm atividade contra HCV diretamente ou indiretamente, por exemplo, compostos que inibem ou reduzem a replicação ou infecciosidade de HCV. Os tais e agentes de HCV incluem, dentre outros, interferons, agentes antivirais (por exemplo, ribavirina, taribavirina (viramidina), amantadina), inibidores de polimerase de HCV NS5B de nucleosídeo, inibidores de polimerase de HCV NS5B de não nucleosídeo, HCV inibidores de protease, inibidores de HCV NS5A, inibidores de HCV NS4B, inibidores de helicase de HCV NS3, inibidores de entrada de célula hospedeira e inibidores de ciclofina humana.

[00361] Em algumas modalidades, um composto da invenção pode ser administrado em combinação com uma ou mais moléculas de interferon. Interferons exemplificativos incluem, sem limitação, moléculas de interferon naturais, recombinantes e modificadas (por exemplo, ligadas em PEG, ligadas em albumina). Interferons incluem, porém, sem limitação a interferon alfa-2a (Roferon[®]), interferon alfa-2b (Intron[®]), interferon alfacon-1 (Infergen[®]), peginterferon alfa-2a (Pegasys[®]) ou peginterferon alfa-2b (PegIntron[®]), interferon alfa recombinante (BLX-883; Locteron[®]), e albinterferon alfa 2b (Zalbin[®]).

[00362] Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com um interferon e ribavirina. Em tais casos, pode se dizer que o composto da invenção é usado para suplementar o padrão de cuidados atual. Em algumas outras modalidades, um composto da invenção é administrado em combinação com ribavirina.

[00363] Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com um ou mais compostos que ini-

bem a atividade da protease de serina de HCV (NS3-4A). Tais inibidores de protease incluem, sem limitação, telaprevir (Incivek™; VX-950; Vertex), boceprevir (Victrelis™; SCH503034; Merck), simeprevir (TMC435; Janssen/Tibotec/Medevir), danoprevir (ITMN-191/RG7227; Hoffmann-La Roche/Genentech), faldaprevir (BI 201335; Boehringer Ingelheim), BI 12202 (Boehringer Ingelheim), vaniprevir (MK-7009; Merck), MK-5172 (Merck), paritaprevir (ABT-450; Abbvie); VX500 (Vertex), PHX1766 (Phenomix), BILN2061 (Boehringer Ingelheim), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), asunaprevir (BMS-650032; Bristol-Myers Squibb), VX-985 (Vertex), sovaprevir (ACH-1625; Achillion), ACH-2684 (Achillion) e narlaprevir (SCH900518; Merck).

[00364] Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com um ou mais inibidores de nucleosídeo da polimerase de HCV (NS5B). Compostos de NI adequados incluem, dentre outros, IDX184 (Idenix), mericitabina (RG7128, R-7128, RO5024048; Hoffmann-La Roche/Genentech), PSI-7851 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), sofosbuvir (SOVALDI®, PSI-7977; Gilead/Pharmasset), TMC647055 (Janssen); e VX-135 (Vertex), assim como análogos de nucleotídeo de fosforamidato, tais como INX-189 (Inhibitex), TMC649128 (Tibotec/Medevir). Combinações de compostos da Fórmula I com outros inibidores de NS5B podem ser usados, por exemplo, combinações com ALS-2200 ou ALS-2158 (Vertex e Alios Biopharma)

[00365] Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com um ou mais inibidores de não nucleosídeo da polimerase de HCV (NS5B). Compostos de NNI adequados incluem, sem limitação, compostos que se ligam a ou inibem a atividade através de um dos locais de NNI identificados na proteína de NS5B. Consultar, Powdrill et al., *Viruses*, 2010, 2:2169-95 e Appleby et al., "Viral RNA Polymerase Inhibitors", capítulo 23 em *Viral Genome*

Replication, Cameron et al., edições, Springer Science+Business Media 2009. Esses compostos de NNI podem ser classificados sob a base do local com o qual os mesmos interagem.

[00366] Consequentemente, em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser coadministrado, ou fornecido em combinação, com um composto inibidor de NNI I, um composto inibidor de NNI II, um composto inibidor de NNI III ou um composto inibidor de NNI IV, ou uma combinação de tais compostos. Consequentemente, em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com um ou mais compostos selecionados dentre:

[00367] Compostos de NNI I que incluem, dentre outros, JTK-109 (Japan Tobacco), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), MK-3281 (Merck), BI 207127 (Boehringer Ingelheim);

[00368] Compostos de NNI II que incluem, dentre outros, filibuvir (PF-868554; Pfizer), VX-759 (VCH-759; Vertex), VCH-916 (Vertex), VX-222 (VCH-222; Vertex), GS-9669 (Gilead);

[00369] Compostos de NNI III que incluem, dentre outros, GSK625433 (Glaxo SmithKline), ANA-598 (Anadys/Roche), dasabuvir (ABT-333; Abbvie), ABT-072 (Abbott), setrobuvir (ANA-598I; Hoffmann-La Roche/Genentech); ou

[00370] Compostos de NNI IV que incluem, dentre outros, HCV-796 (ViroPharma/Wyeth), tegobuvir (GS-9190; Gilead), IDX375 (Idenix).

[00371] Em outras modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com um ou mais outros inibidores de polimerase de NS5B que incluem, dentre outros, BMS 791325 (Bristol-Myers Squibb), R1626 (Roche), A-848837 (Abbott) e A-837093 (Abbott), assim como os compostos revelados nas publicações de Patente Internacional N^o WO 02/100846 A1, WO 02/100851 A2, WO 2004/052879 A2, WO 2004/052885 A1, WO 2006/072347 A2, WO

2006/119646 A1, WO 2008/017688 A1, WO 2008/043791 A2, WO 2008/058393 A1, WO 2008/059042 A1, WO 2008/125599 A1, e WO 2009/000818 A1; os documentos de Patente Nº U.S. 6.881.741 B2, 6.887.877 B2 e 6.936.629 B2, 7.402.608 B2 e 7.569.600 B2; e Yang et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20:4614-19.

[00372] Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com um composto ativo que inibe outra atividade ou função de um alvo selecionado a partir de metaloprotease de HCV, protease de serina de HCV, polimerase de HCV, helicase de HCV, proteína de HCV NS4B, entrada de HCV, montagem de HCV, egresso de HCV, proteína de HCV NS5A e desidrogenase de inosina-5'-monofosfato (IMPDH). Por exemplo, um composto da invenção pode ser administrado em combinação com um ou mais compostos selecionados a partir de:

[00373] Inibidores de NS5A (proteína reguladora), por exemplo, daclatasvir (BMS-790052; Bristol-Myers Squibb), BMS-824383 (Bristol-Myers Squibb), AZD7295 (AstraZeneca), PPI-461 (Presidio), PPI-688 (Presidio), GS-5885 (Gilead), ACH-2928 (Achillion), IDX-719 (Idenix), ombitasvir (ABT-267; Abbvie); ledipasvir (GS-5885; Gilead), ACH-3102 (Achillion), GS-5816 (Gilead), JNJ-56914845 (GSK 2336805; Janssen), MK-8742 (Merck);

[00374] Inibidores de NS3 (peptidase/helicase), por exemplo, BMS-650032 (Bristol-Myers Squibb);

[00375] Inibidores de NS4B (proteína reguladora), por exemplo, clemizol (Eiger Biopharmaceuticals); inibidores de entrada de célula hospedeira, por exemplo, ITX5061 (iTherX); e

[00376] Inibidores de ciclofilina, tais como inibidores de ciclofilina-A, por exemplo, Debio 025 (alisporivir), SCY-635, NIM811, e outros derivados de ciclosporina (ciclosporina).

[00377] Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I po-

de ser administrado em combinação com dois ou mais compostos que inibem atividades ou funções de HCV. Por exemplo, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com combinações de inibidores de HCV NS5B (polimerase) e inibidores de NS5A (proteína reguladora), tais como sofosbuvir+ledipasvir (HARVONI®; Gilead) e sofosbuvir com GS-5816. Como outro exemplo, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com combinações de inibidores de HCV NS5B (polimerase), tais como inibidores de TMC435 e NS5A (proteína reguladora), tais como JNJ-56914845.

[00378] Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com um ou mais compostos que inibem atividades ou funções de HCV e um ou mais compostos que têm outras atividades. Por exemplo, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com combinações de um inibidor de protease NS3-4A, isto é intensificado com ritonavir (NORVIR®; Abbvie), que inibe CYP3A4, uma enzima hospedeira que pode metabolizar inibidores de protease. Esses incluem, por exemplo, ABT-450 intensificada com ritonavir e danoprevir intensificada com ritonavir.

[00379] Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser empregado em combinação com múltiplos agentes ativos. Como um exemplo de tais combinações, um composto da Fórmula I pode ser empregado em combinação com um inibidor de protease (por exemplo, paritaprevir) intensificado com ritonavir, e um inibidor de NS5A (por exemplo, ombitasvir), opcionalmente com ribavirina.

[00380] Em algumas modalidades, um composto da Fórmula I pode ser administrado em combinação com um composto selecionado a partir de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, um composto que aprimora o desenvolvimento de uma resposta de célula T helper de tipo 1, RNA de interferência, RNA antissenso, imiquimode, ribaviri-

na, um inibidor de IMPDH, amantadina e rimantadina.

[00381] Os compostos da Fórmula I também podem ser usados em combinação com outros agentes terapêuticos, por exemplo, vacinas terapêuticas, agentes antifibróticos, agentes anti-inflamatórios, tais como corticosteroides ou NSAIDs, broncodilatadores, tais como agonistas adrenérgicos beta-2 e xantinas (por exemplo, teofilina), agentes mucolíticos, antimuscarínicos, antileucotrienos, inibidores de adesão celular (por exemplo, antagonistas de ICAM), antioxidantes (por exemplo, N-acetilcisteína), agonistas de citocina, antagonistas de citocina, tensoativos pulmonares e/ou agentes antimicrobianos. Os compostos da Fórmula I também podem ser usados em combinação com terapia de substituição de gene.

[00382] Embora as porções químicas ativas mencionadas no presente documento como segundos agentes ativos possam ser identificadas como porções químicas ativas livres, formas de sal (que incluem com hidrogênio ou ligações de coordenação), solvatos ou como derivados não covalentes (por exemplo, quelatos, complexos e clatratos) de tais porções químicas ativas, deve ser entendido que os dados produtos de fármaco comerciais representativos não são limitantes, e porções químicas ativas livres, ou sais ou outras formas de derivado das porções químicas ativas podem ser alternativamente empregadas. Conseqüentemente, a referência a uma porção química ativa deve ser entendida por englobar não só a porção química ativa livre, porém, qualquer sal, solvato ou outra forma de derivado farmacologicamente aceitável que é consistente com os parâmetros especificados de uso.

EXEMPLOS

[00383] Os exemplos químicos, esquemas sintéticos e intermediários, fornecidos no presente documento são destinados a ilustrar rotas sintéticas adequadas para a preparação dos compostos da invenção

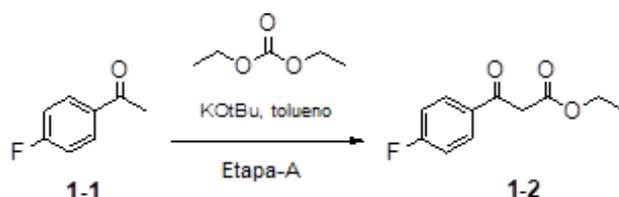
(e seus intermediários), para assistir no entendimento da presente invenção. Com a manipulação e proteção apropriadas de qualquer funcionalidade química, a síntese de compostos da Fórmula I é alcançada através de métodos análogos àqueles descritos no presente documento. Grupos de proteção adequados podem ser encontrados, por exemplo, em P.G.M. Wuts e T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edição, 2006, Wiley Interscience.

[00384] Métodos para testar a atividade dos compostos da invenção são descritos nos exemplos. As pessoas versadas na técnica saberão de outros métodos para identificar compostos que têm atividade contra a polimerase de NS5B. Por exemplo, McKercher et al., *Nucl Acids Res*, 2004, 32(2):422 a 431, descreve um método para identificar compostos inibidores de NS5B; Burton JR, Everson, GT, *Clin Liver Dis*. 2009, 13, 453 a 465; Soriano et al., *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14, 1.161 a 1.170.

[00385] Intermediários sintéticos foram analisados por LC-MS. Produtos finais foram analisados e confirmados por LC-MS e RMN de ^1H . O método de LC-MS: o instrumento foi o espectrômetro de massa Agilent 1100 HPLC e Agilent 3200 com o detector de ESI(+). A coluna analítica usada foi uma coluna Synergi Hydro-RP (00B-4375-E0; Phenomenex), e os compostos foram eluídos por 3 minutos (10% a 95% de acetonitrila (ACN) em água, que contém 0,1% de ácido trifluoroacético).

EXEMPLO 1

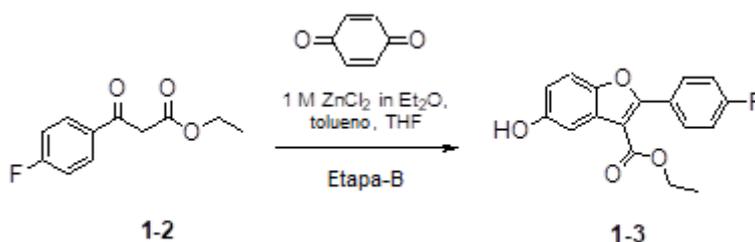
3-(4-FLUOROFENIL)-3-OXOPROPANOATO DE ETILA (1-2).



[00386] A uma solução agitada de *t*-butóxido de potássio (323 g, 2,89 mols) em tolueno (1 L) foi adicionado carbonato dietílico (533 g,

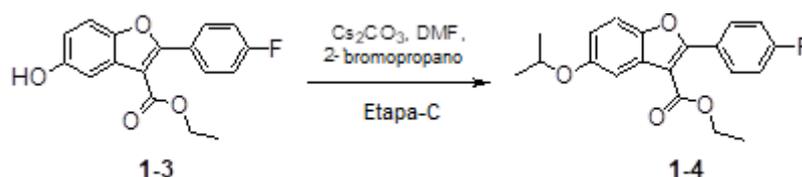
4,51 mols) à TA, e a mistura foi aquecida a 80°C por uma hora. 1-(4-fluorofenil)-etanona (250 g, 1,80 mol) em tolueno (2 L) foi adicionado à mistura de reação lentamente e agitado a 70°C por duas horas, então, resfriado à TA e a agitação foi continuada por 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com HCl diluído, então, diluída com água e extraída com acetato etílico (EtOAc; 3 X 800 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada. O composto bruto foi purificado através de destilação fracionária para obter **1-2** (210 g, 55% de rendimento, 1 mol) como líquido amarelo pálido. MS = 211,2 [M+1]⁺.

2-(4-FLUOROFENIL)-5-HIDROXIBENZOFURAN-3-CARBOXILATO DE ETILA (1-3).



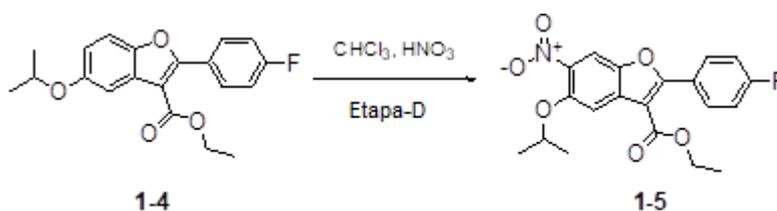
[00387] A uma solução agitada de 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etila (5 g, 23 mmols) em tolueno (75 ml) foi adicionado ZnCl₂ (1 M em éter dietílico) (34 ml, 34,5 mmols) lentamente a 110°C. *p*-Benzoquinona (3,4 g, 30,9 mmols) em tetra-hidrofurano (THF) foi adicionada gota a gota e a agitação foi continuada por 6 horas a 110°C. A mistura de reação foi resfriada à TA, água (100 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada. O composto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna (100 a 200 de sílica) para proporcionar **1-3** (2,6 g, 36% de rendimento) como um sólido marrom. MS = 301,0 [M+1]⁺.

2-(4-FLUOROFENIL)-5-ISOPROPOXIBENZOFURAN-3-CARBOXILATO DE ETILA (1-4).



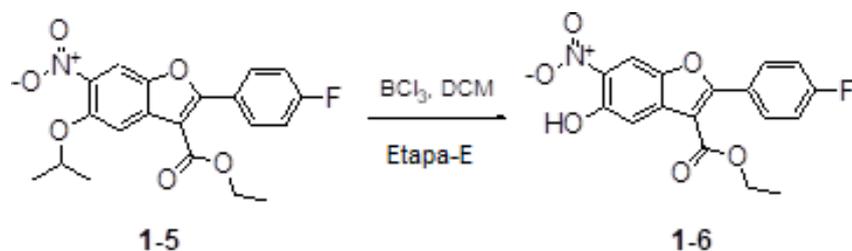
[00388] Carbonato de césio (Cs_2CO_3 ; 58,3 g, 33 mmols) foi adicionado a uma solução de **1-3** (50 g, 166,6 mmols) em dimetilformamida (DMF) (250 ml) seguido pela adição de 2-bromopropano (80 ml, 83 mmols) gota a gota. Então, a mistura de reação foi aquecida a 60°C e agitada por duas horas. Após consumo do material de partida (por TLC), a mistura de reação foi diluída com água fria (100 ml) e extraída com EtOAc (100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), secada com Na_2SO_4 e concentrada. O composto bruto foi purificado por lavagens com éter dietílico e pentano para proporcionar **1-4** (45 g, 79% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS = 343,1 $[\text{M}+1]^+$.

2-(4-FLUOROFENIL)-5-ISOPROPÓXI-6-BENZOFURAN-3-CARBOXILATO DE ETILA (1-5).

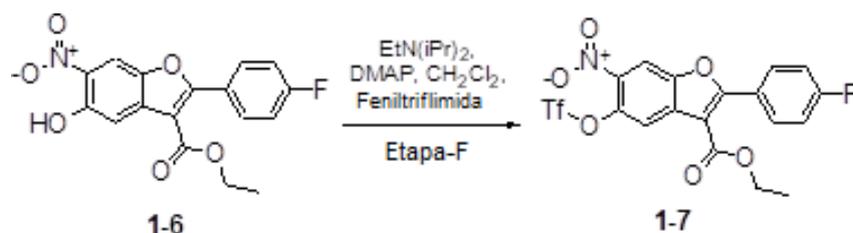


[00389] A uma solução agitada de **1-4** (45 g, 131,5 mmols) em clorofórmio (500 ml) foi adicionado gota a gota 70% de HNO_3 (80 ml) em CHCl_3 (200 ml) a 0°C e agitado à TA por duas horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura foi vertida em água fria (100 ml), extraída com EtOAc (100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), secada com Na_2SO_4 e concentrada. O composto bruto foi purificado por lavagem com éter dietílico e pentano para proporcionar **1-5** (44 g, 86% de rendimento) como um sólido amarelo.

2-(4-FLUOROFENIL)-5-HIDRÓXI-6-BENZOFURAN-3-CARBOXILATO

DE ETILA (1-6).

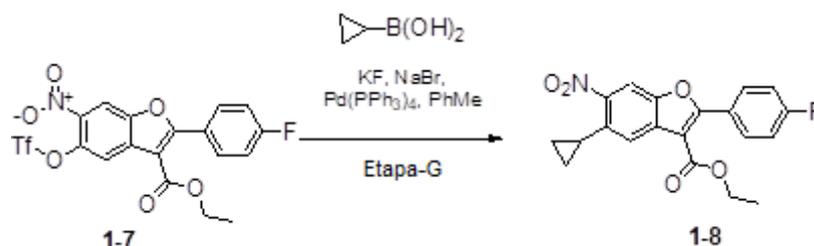
[00390] Tricloreto de boro (BCl_3 ; 500 ml, 85,7 mmols) foi adicionado a uma solução agitada de **1-5** (44 g, 113,3 mmols) em diclorometano (DCM; 900 ml) a 0°C e a reação foi continuada sob agitação na mesma temperatura por duas horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura foi vertida em água fria (200 ml), extraída com DCM (2 x 300 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), secada com Na_2SO_4 , e concentrada. O composto bruto foi purificado através de lavagens com pentano para proporcionar **1-6** (38 g, 110,14 mmol, 97%) como um sólido amarelo. MS = 344,1 $[\text{M}+1]^+$.

2-(4-FLUOROFENIL)-6-NITRO-5-(TRIFLUOROMETILSULFONILÓXI)-BENZOFURAN-3-CARBOXILATO DE ETILA (1-7).

[00391] *N*-fenilbis(triflorometanossulfonamida) (feniltriflimida; 24,8 g, 69,5 mmols) foi adicionado a uma solução agitada de **1-6** (20 g, 57,9 mmols) em ACN/DMF (500 ml, 10:1) a 0°C e a reação foi continuada sob agitação a 0°C por duas horas. Após a conclusão da reação (por TLC), a mistura de reação foi vertida em água fria (100 ml), extraída com EtOAc (3 X 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (50 ml), salmoura (50 ml), secada com Na_2SO_4 e concentrada. O composto bruto lavado com pentano (100 ml) e secado para

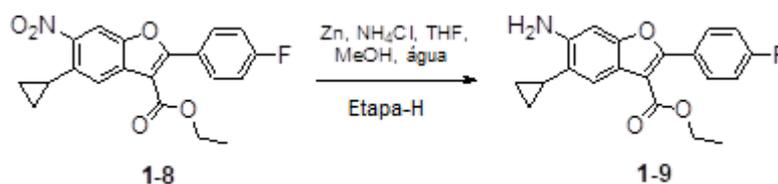
proporcionar **1-7** (27,6 g, rendimento quantitativo) como um sólido esbranquiçado.

5-CICLOPROPIL-2-(4-FLUOROFENIL)-6-NITROBENZOFURAN-3-CARBOXILATO DE ETILA (1-8).



[00392] A uma solução desgaseificada agitada de **1-7** (27,6 g, 57,9 mmols) em tolueno (250 ml) foi adicionado ácido borônico de ciclopila (7,46 g, 86,79 mmols), brometo de sódio (6,14 g, 59,6 mmols), fluoreto de potássio (11,4 g, 191,52 mmols). Após desgaseificar por 20 minutos, Pd(PPh₃)₄ (2 g, 1,73 mmol) foi adicionado e a reação foi continuada sob agitação a 110°C por 16 horas. Após a conclusão da reação ter sido indicada por TLC, a mistura foi vertida em água fria (500 ml), extraída com EtOAc (3 X 250 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), secada com Na₂SO₄, e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (230 a 400 sílica) com o uso de 13% de DCM em hexano para proporcionar **1-8** (8 g, 21,68 mmols, 38% de rendimento) como um sólido amarelo. MS = 370 [M+1]⁺.

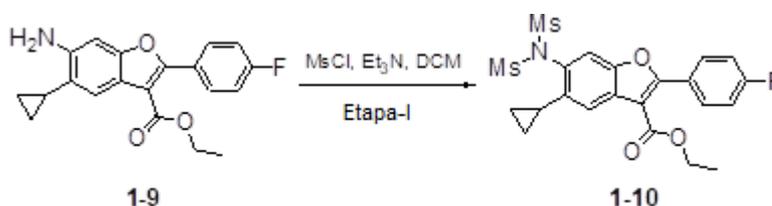
6-AMINO-5-CICLOPROPIL-2-(4-FLUOROFENIL)BENZOFURAN-3-CARBOXILATO DE ETILA (1-9).



[00393] A uma solução agitada de **1-8** (5,7 g, 15,43 mmols) em uma mistura de metanol (MeOH), THF e água (3:3:1) foi adicionada poeira de zinco (4,03 g, 61,73 mmols) e NH₄Cl à TA e a mistura foi aquecida

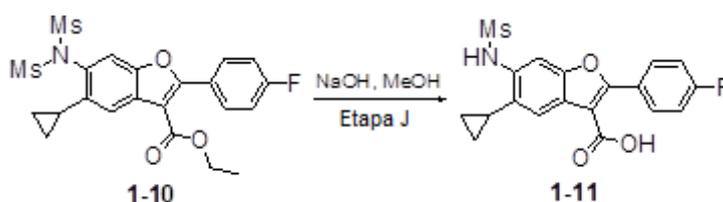
a 80°C por 6 horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura foi filtrada através de filtro de celite, lavada com EtOAc. Filtrado concentrado sob pressão reduzida, resíduo bruto foi diluído com EtOAc (100 ml) e lavado com água (100 ml), salmoura (50 ml), secado com Na₂SO₄ e concentrado. O composto bruto foi lavado com pentano (30 ml) para proporcionar **1-9** (5,2 g, quantitativo) como um sólido laranja. MS = 340 [M+1]⁺.

5-CICLOPROPIL-2-(4-FLUOROFENIL)-6-(N-(METILSULFONIL)-METILSULFONAMIDO)-BENZOFURAN-3-CARBOXILATO DE ETILA (1-10).



[00394] A uma solução agitada de **1-9** (5,2 g, 15,33 mmols) em DCM (70 ml) foi adicionado mesilcloreto (2,72 ml, 35,2 mmols), trietilamina (11,62 ml, 76,66 mmols) a 0°C e a reação foi continuada sob agitação à TA por duas horas. Após a conclusão do material de partida conforme indicado por TLC, a mistura foi vertida em água fria (50 ml), extraída com DCM (100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada para proporcionar **1-10** (6 g, 79% de rendimento) como um sólido laranja. MS = 496,4 [M+1]⁺.

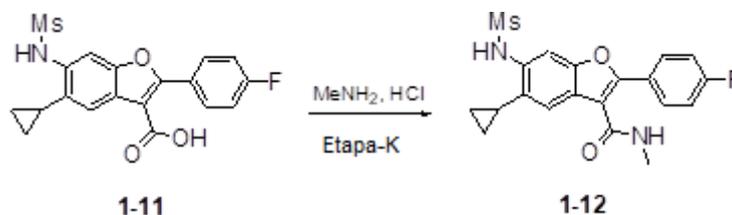
ÁCIDO 5-CICLOPROPIL-2-(4-FLUOROFENIL)-6-(METILSULFONAMIDO)BENZOFURAN-3-CARBOXÍLICO (1-11).



[00395] A uma solução agitada de **1-10** (6 g, 12,12 mmols) em uma mistura de MeOH, THF e H₂O (3:3:1, 75 ml) foi adicionado NaOH (1,93 g, 48,48 mmols) à TA e agitado por 6 horas a 80°C. Após a conclusão

da reação conforme indicado por TLC, a mistura de reação foi concentrada para remover materiais voláteis orgânicos, o composto bruto foi diluído com água (20 ml), e neutralizado com o uso de 1 N de HCl (pH ~3 a 4), extraído com EtOAc (100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O composto bruto foi lavado com pentano para proporcionar **1-11** (4,9 g, quantitativo) como um sólido esbranquiçado. MS = 390,1 [M+1]⁺.

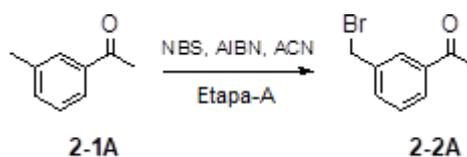
5-CICLOPROPIL-2-(4-FLUOROFENIL)-N-METIL-6-(METILSULFONAMIDO)BENZOFURAN-3-CARBOXAMIDA (1-12).



[00396] A uma solução de **1-11** (14 g, 35,9 mmols) em DCM (150 ml) foi adicionado HATU (27,3 g, 71,9 mmols), DIPEA (18,8 ml, 107,9 mmols) a 0 °C e a reação foi continuada sob agitação à TA por 16 horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura foi vertida em água fria (100 ml), extraída com EtOAc (100 ml). A camada orgânica foi lavada com água (50 ml), salmoura (50 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (100 a 200 sílica) e lavagens com DCM e pentano para proporcionar **1-12** (11 g, 75,8% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS = 403,5 [M+H]⁺.

EXEMPLO 2

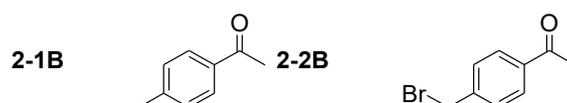
1-(3-BROMOMETIL-FENIL)-ETANONA (2-2A).



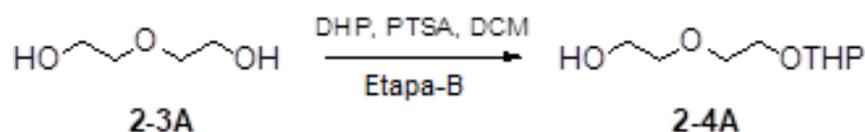
[00397] A uma solução agitada de 1-*m*-tolilietanona **2-1A** (25 g, 186,43 mmols) em ACN (ACN; 200 ml) foi adicionado NBS (36,4 g,

205,07 mmols) e azoisobutironitrila (AIBN; 3,06 g, 18,64 mmols) à temperatura ambiente (ambiente; TA). A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 6 horas (hora) sob atmosfera de N₂. O solvente de mistura de reação foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo bruto lavado com tolueno (500 ml) e o precipitado foi filtrado (NBS). O filtrado evaporado sob pressão reduzida e o resíduo bruto foram purificados por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 3% de EtOAc (EtOAc) em éter de petróleo (éter pet.) para proporcionar **2-2A** (27,6 g, 129,57 mmol, 70% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 213,0 (M+1)+.

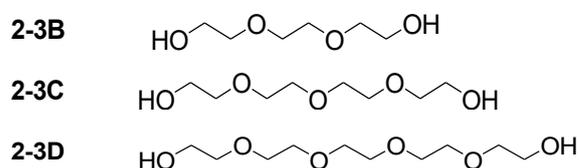
A etapa-A acima foi adaptada com o uso de 1-*p*-tolil-etanona 2-1b para preparar 2-2b.



2-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-ILÓXI)-ETÓXI)-ETANOL (2-4A).

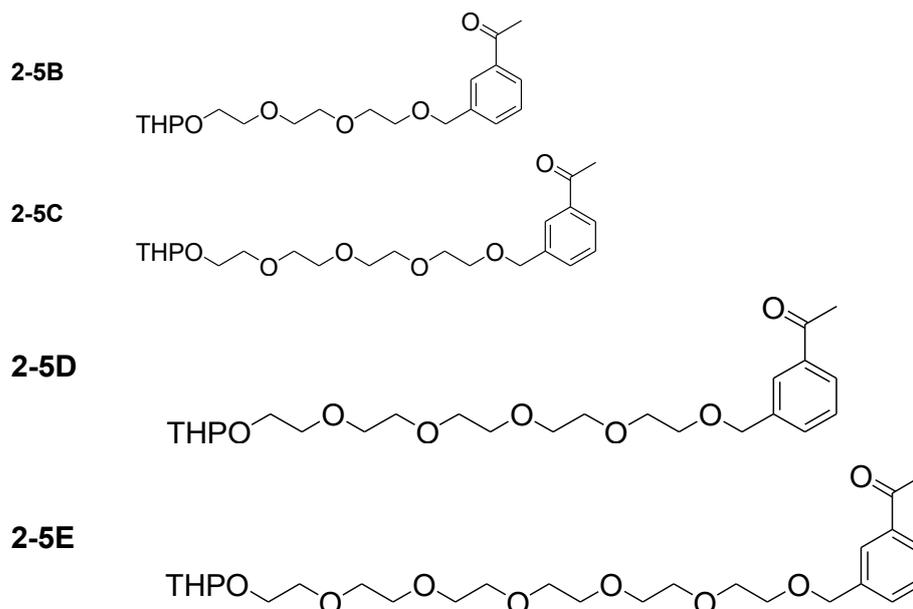


[00398] A uma solução agitada de 2,2'-oxidietanol **2-3A** (30 g, 282,70 mmols) em DCM (900 ml) foi adicionado diidropirano (DHP; 20,6 ml, 226,16 mmols) e piridínio *p*-toluenossulfonato (PTSA; 5,3 g, 28,27 mmols) a 0°C e agitado à TA por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com água (600 ml), extraída com CH₂Cl₂ (3 X 800 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 100 ml) e secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 2% de MeOH (MeOH) em DCM para proporcionar **2-4A** (16 g, 84,21 mmols, 30% de rendimento) como um líquido espesso amarelo.



flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc/hexanos para proporci-
onar **2-5A** (3,8 g, 11,80 mmols, 28% de rendimento) como um líquido
espesso amarelo. MS (ESI): m/z 344,9 (M+23)⁺.

A etapa-C foi adaptada substituindo-se 2-4b através de 2-4e por 2-4a,
respectivamente, para preparar os seguintes compostos:



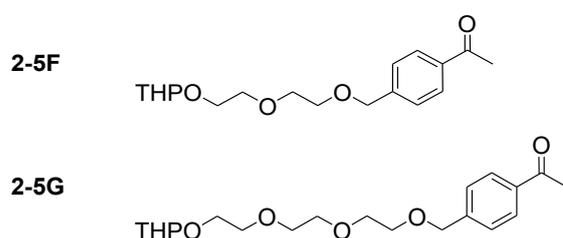
[00404] **2-4B** (1,3 g, 5,0 mmols) foi usado para preparar **2-5B** (3,8 g, 28% de rendimento).

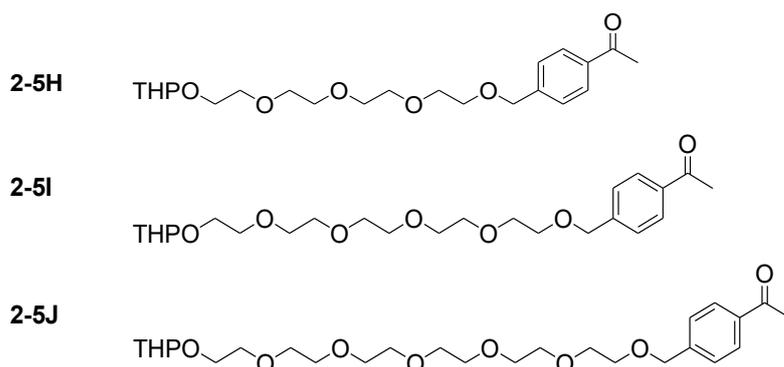
[00405] **2-4C** (2,5 g, 9,027 mmols) foi usado para preparar **2-5C** (1,7 g, 46% de rendimento). MS (ESI): m/z 428,2 (M+18)⁺.

[00406] **2-4D** (3,0 g, 9,32 mmols) foi usado para preparar **2-5D** (1,51g, 35,7% de rendimento). MS (ESI): m/z 477,2 (M+23)⁺.

[00407] **2-4E** (3,0 g, 8,19 mmols) foi usado para preparar **2-5E** (1,71g, 41,2% de rendimento).

[00408] A etapa-C também foi adaptada substituindo-se 2-2b por 2-2a, juntamente com 2-4a através de 2-4e, respectivamente, para preparar os seguintes compostos:





[00409] **2-4A** (1,6 g, 8,4 mmols) foi usado para preparar **2-5F** (910 mg, 32% de rendimento). MS (ESI): m/z 340,2 (M+18)⁺.

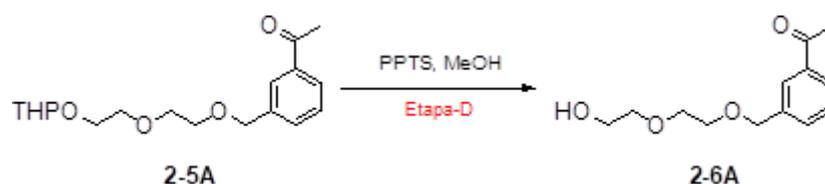
[00410] **2-4B** (1,4 g, 5,0 mmols) foi usado para preparar **2-5G** (790 mg, 38% de rendimento).

[00411] **2-4C** (1,3 g, 4,67 mmols) foi usado para preparar **2-5H** (750 mg, 38% de rendimento).

[00412] **2-4D** (1,5 g, 4,658 mmols) foi usado para preparar **2-5I** (950 mg, 45% de rendimento). MS (ESI): m/z 472,3 (M+18)⁺.

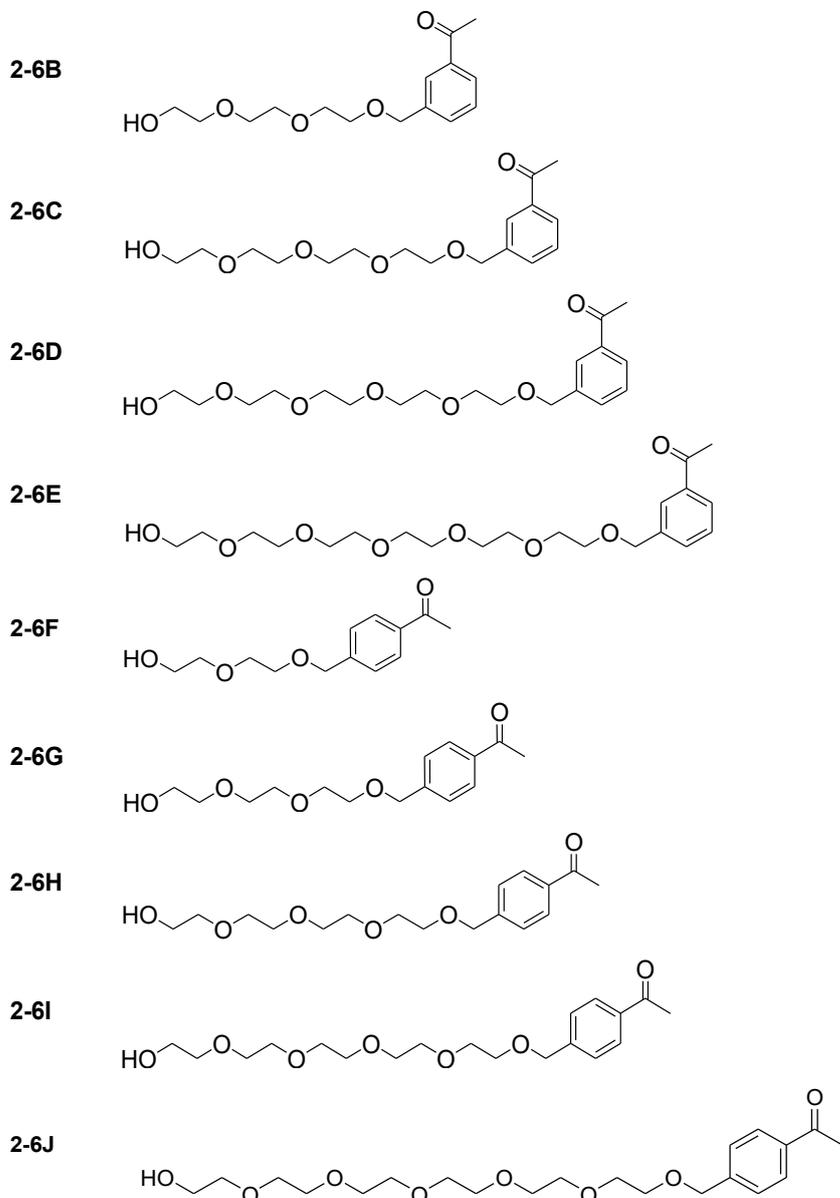
[00413] **2-4E** (1,8 g, 4,92 mmols) foi usado para preparar **2-5J** (1,02 g, 41% de rendimento). MS (ESI): m/z 516,3 (M+18)⁺.

1- (3-(2-(2-HIDROXIETÓXI)-ETÓXI)-METIL)-FENIL)-ETANONA (2-6A).



[00414] A uma solução agitada de **2-5A** (3,8 g, 11,8 mmols) em MeOH (40 ml) foi adicionado *p*-toluenossulfonato de piridínio (PPTS; 0,59 g, 2,30 mmols) a 0°C e agitado à TA por 16 horas. Os solventes foram destilados sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi extraído com EtOAc (3 X 150 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 5% de acetona: em DCM para proporcionar **2-6A** (1,4 g, 5,88 mmol, 50% de rendimento) como um líquido gomoso. MS (ESI): m/z 239,0 (M+1)⁺.

[00415] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:



[00416] **2-5B** (720 mg, 5,0 mmols) foi usado para preparar **2-6B** (589 mg, 84% de rendimento). MS não coletado.

[00417] **2-5C** (1,7 g, 4,146 mmols) foi usado para preparar **2-6C** (1,2 g, 89%). MS (ESI): m/z 327,1 (M+1)⁺.

[00418] **2-5D** (1,5 g, 3,3 mmols) foi usado para preparar **2-6D** (850 mg, 70%). MS (ESI): m/z 371,1 (M+1)⁺.

[00419] **2-5E** (1,7 g, 3,4 mmols) foi usado para preparar **2-6E** (1,1 g, 78%). MS (ESI): m/z 415,2 (M+1)⁺.

[00420] **2-5F** (900 mg, 2,8 mmols) foi usado para preparar **2-6F** (650 mg, 97%). MS (ESI): m/z 239,1 (M+1)⁺.

[00421] **2-5G** (790 mg, 2,1 mmols) foi usado para preparar **2-6G** (600 mg, 92%). MS (ESI): m/z 283,1 (M+1)⁺.

[00422] **2-5H** (1,3 g, 4,67 mmols) foi usado para preparar **2-6H** (750 mg, 38%). MS (ESI): m/z 412 (M+1)⁺.

[00423] **2-5I** (950 mg, 2,092 mmols) foi usado para preparar **2-6I** (560 mg, 72%). MS (ESI): m/z 369,3 (M+1)⁺.

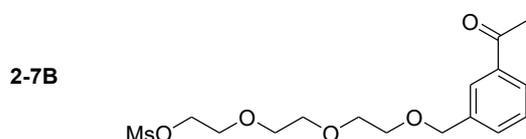
[00424] **2-5J** (1,02 g, 2 mmols) foi usado para preparar **2-6J** (800 mg, 94%). MS (ESI): m/z 415,2 (M+1)⁺.

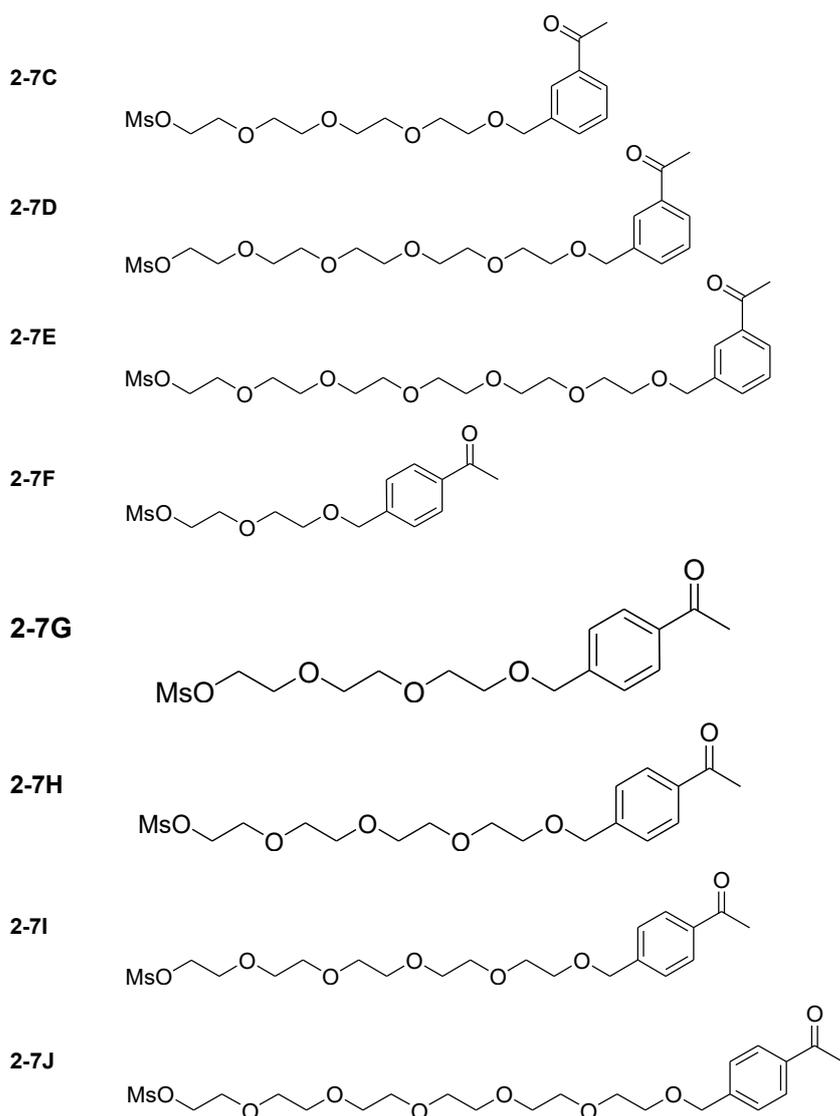
METANOSSULFONATO DE 2-(2-(3-ACETILBENZILÓXI)-ETÓXI)-ETILA (2-7A).



[00425] Cloreto de metanossulfonila (0,7 ml, 8,80 mmols) foi adicionado a uma solução de **2-6A** (1,4 g, 5,88 mmols) em DCM (50 ml) e trietilamina (2,5 ml, 17,6 mmols) a 0°C e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml), extraída com DCM (3 X 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), secada com Na₂SO₄, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **2-7A** (1,8 g, 5,69 mmols, 97% de rendimento) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z 316,8 (M+1)⁺.

[00426] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:





[00427] **2-6B** (700 mg, 2,4 mmols) foi usado para preparar **2-7B** (650 mg, 68%). MS (ESI): m/z 361,1 (M+1)⁺.

[00428] **2-6C** (400 mg, 1,226 mmol) foi usado para preparar **2-7C** (420 mg, 85%). MS não coletado.

[00429] **2-6D** (850 mg, 2,29 mmols) foi usado para preparar **2-7D** (800 mg, 78%). MS (ESI): m/z 466,2 (M+18)⁺.

[00430] **2-6E** (500 mg, 2,29 mmols) foi usado para preparar **2-7E** (460 mg, 70%). MS não coletado.

[00431] **2-6F** (650 mg, 2,7 mmols) foi usado para preparar **2-7F** (660 mg, 76%). MS (ESI): m/z 317 (M+1)⁺.

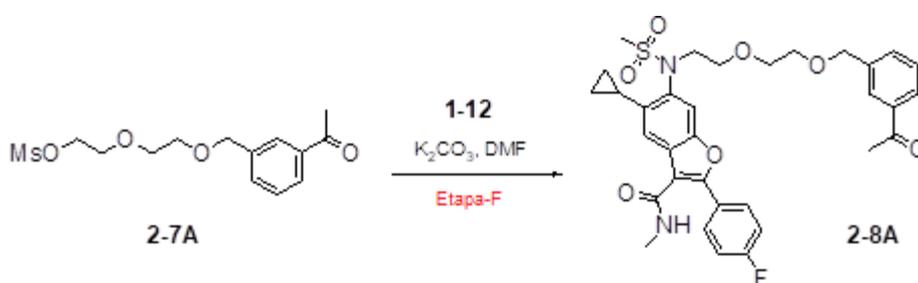
[00432] **2-6G** (600 mg, 2,1 mmols) foi usado para preparar **2-7G** (540 mg, 72%). MS (ESI): m/z 361,0 (M+1)⁺.

[00433] **2-6H** (600 mg, 1,46 mmol) foi usado para preparar **2-7H** (460 mg, 78%). MS não coletado.

[00434] **2-6I** (560 mg, 1,513 mmol) foi usado para preparar **2-7I** (600 mg, 88%). MS (ESI): m/z 466,3 (M+18)⁺.

[00435] **2-6J** (800 mg, 1,92 mmol) foi usado para preparar **2-7J** (610 mg, 64%). MS (ESI): m/z 493,1 (M+1)⁺.

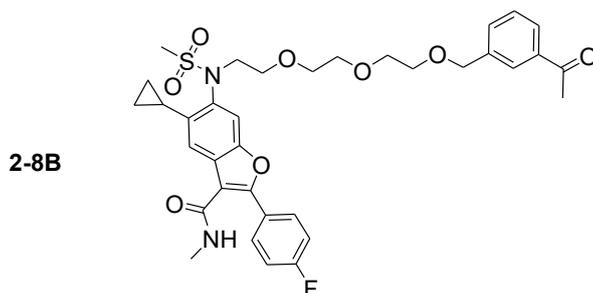
6-(N-(2-(2-(3-ACETIL-BENZILÓXI)-ETÓXI)-ETIL)-METILSULFONAMIDO)-5-CICLOPROPIL-2-(4-FLUOROFENIL)-N-METILBENZOFURAN-3-CARBOXAMIDA (2-8A).



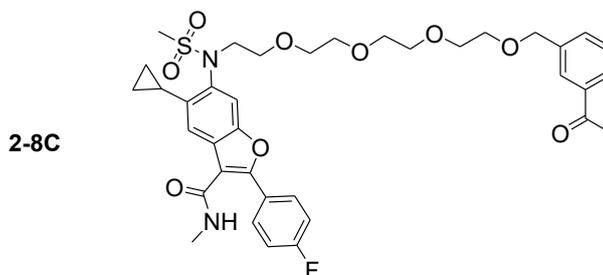
[00436] A uma solução agitada de **[1-12]** (1,6 g, 4,00 mmols) em DMF (40 ml) foi adicionado carbonato de potássio (1,6 g, 11,90 mmols) seguido por **2-7A** (1,8 g, 5,60 mmols), quantidade catalítica de iodeto de tetrabutylamônio a 80°C por 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (75 ml), lavada com água (2 X 40 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 2% de MeOH-DCM para proporcionar **2-8A** (1,3 g, 2,09 mmol, 42% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 622,9 (M+1)⁺.

[00437] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

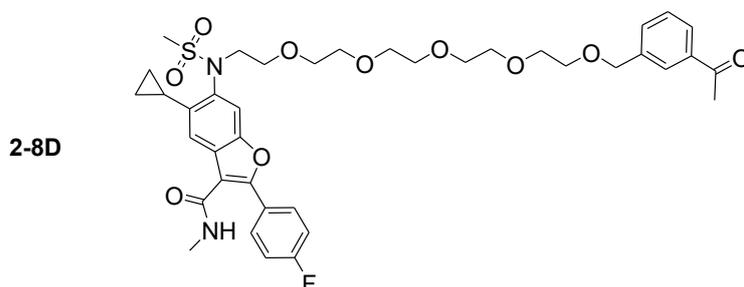
[00438] **Metilamida de ácido 6-[(2-{2-[2-(3-Acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi}-etil)-metanossulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8B).** **2-7B** (535 mg, 1,4 mmol) foi usado para preparar **2-8B** (518 mg, 63%). MS (ESI): m/z 667,2 (M+1)⁺.



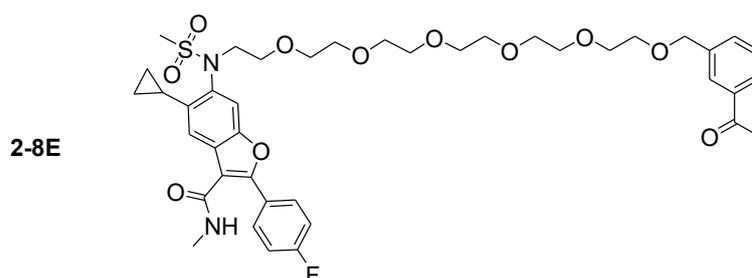
[00439] **Metilamida de ácido 6-[[2-(2-{2-[2-(3-Acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi}-etóxi)-etil]-metanossulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8C).** 2-7C (380 mg, 0,940 mmol) foi usado para preparar 2-8C (320 mg, 57%). MS (ESI): m/z 711,1 (M+1)⁺.



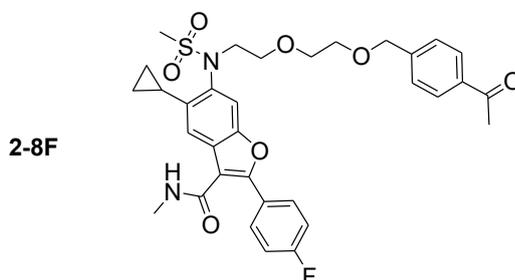
[00440] **Metilamida de ácido 6-([2-[2-(2-{2-[2-(3-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi}-etóxi)-etil]-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8D).** 2-7D (536 mg, 1,19 mmol) foi usado para preparar 2-8D (550 mg, 73%). MS (ESI): m/z 755,2 (M+1)⁺.



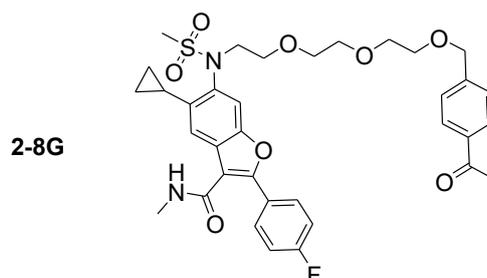
[00441] **Metilamida de ácido 6-[(2-{2-[2-(2-{2-[2-(3-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi}-etóxi)-etóxi]-etil]-metanossulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8E).** 2-7E (411 mg, 0,83 mmol) foi usado para preparar 2-8E (402 mg, 64%). MS (ESI): m/z 799,2 (M+1)⁺.



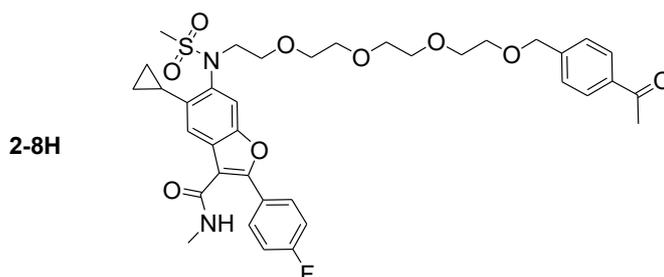
[00442] **Metilamida de ácido 6-({2-[2-(4-Acetil-benzilóxi)-etóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8F).** 2-7F (377 mg, 1,19 mmol) foi usado para preparar 2-8F (460 mg, 75%). MS (ESI): m/z 623,2 (M+1)⁺.



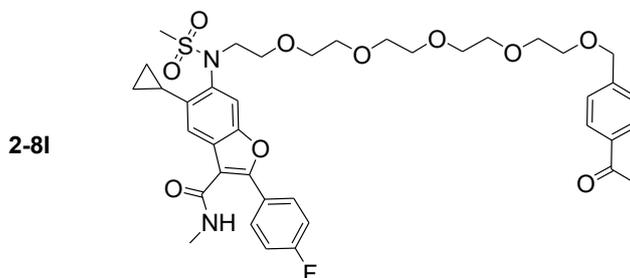
[00443] **Metilamida de ácido 6-[(2-{2-[2-(4-Acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi}-etil)-metanossulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-9G):** 2-7G (429 mg, 1,1 mmol) foi usado para preparar 2-8G (420 mg, 65%). MS (ESI): m/z 665,6 (M+1)⁺.



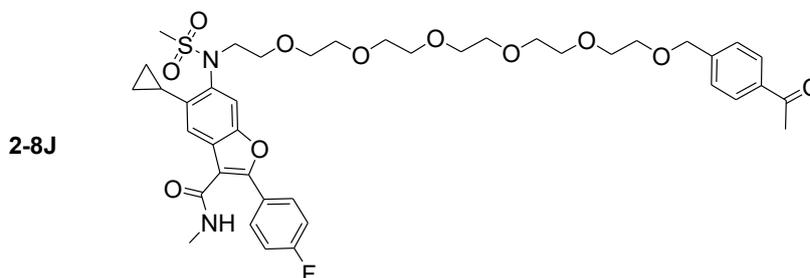
[00444] **Metilamida de ácido 6-{{2-(2-{2-[2-(4-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi}-etil)-metanossulfonil-amino}-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8H):** 2-7H (1,18 g, 3,61 mmol) foi usado para preparar 2-8H (1,4 g, quantitativo). MS (ESI): m/z 711,3 (M+1)⁺.



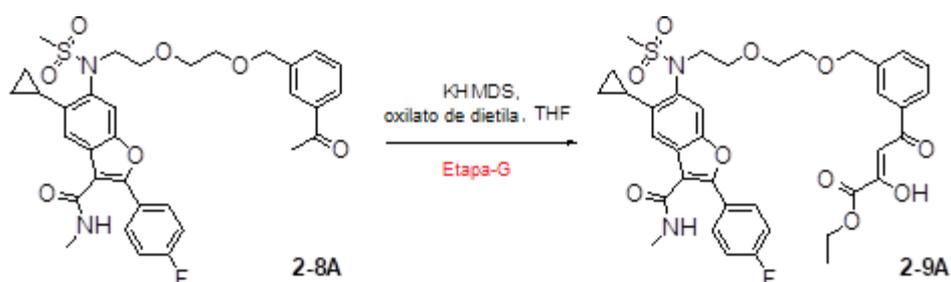
[00445] **Metilamida de ácido 6-({2-[2-(2-{2-[2-(4-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi}-etóxi)-etil]-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8I). 2-7I (434 mg, 0,970 mmol) foi usado para preparar 2-8I (300 mg, 53%). MS (ESI): m/z 755,3 (M+1)⁺.**



[00446] **Metilamida de ácido 6-[(2-{2-[2-(2-{2-[2-(4-acetil-benzilóxi)-etóxi]-etóxi}-etóxi)-etóxi]-etil]-metanossulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8J). 2-7J (440 mg, 0,89 mmol) foi usado para preparar 2-8J (350 mg, 58%). MS (ESI): m/z 799,3 (M+1)⁺.**



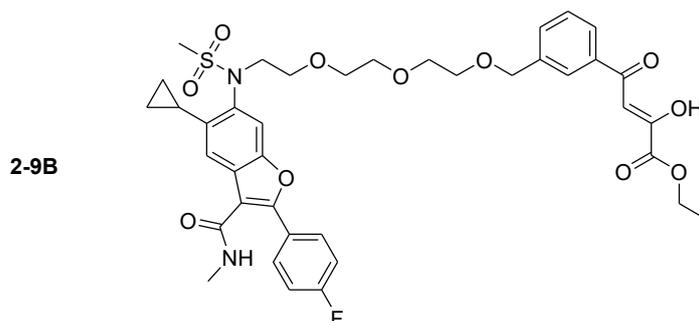
[00447] **Éster etílico de ácido 4-{3-2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9A).**



[00448] A uma solução agitada de **2-8A** (0,35 g, 0,56 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado hexametildissilazano de potássio a -78°C e a mistura de reação foi aquecida a -55°C por uma hora. Oxalato de dietila foi adicionado à mistura de reação a -78°C e a mistura de reação foi aquecida a -55°C por duas horas sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi arrefecida com solução de cloreto de amônio, e extraída com EtOAc (3 X 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 20 ml), secadas com Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash que usa sílica neutra (100 a 200 sílica) a 2% de MeOH-DCM para proporcionar (0,7 g, composto bruto) **2-9A** como um sólido gomoso marrom. MS (ESI): m/z 721,1 ($\text{M}-1$)⁺.

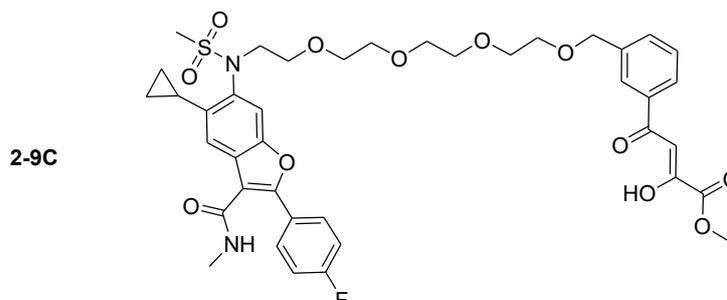
[00449] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00450] **Éster etílico de ácido 4-(3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9B):** **2-8B** (100 mg, 0,15 mmol) foi usado para preparar **2-9B** (60 mg, bruto). MS (ESI): m/z 767,2 ($\text{M}+1$)⁺.

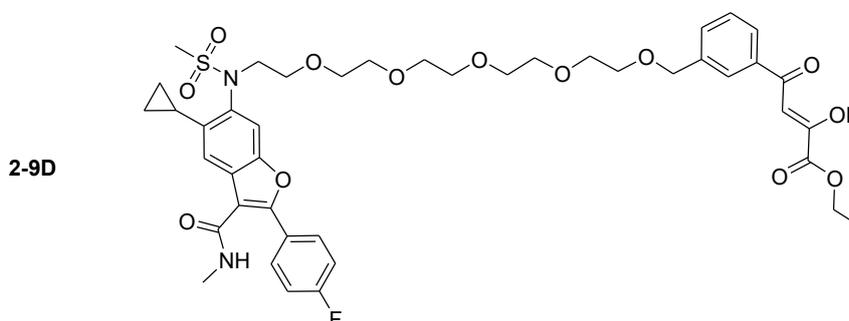


[00451] **Éster etílico de ácido 4-[3-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-**

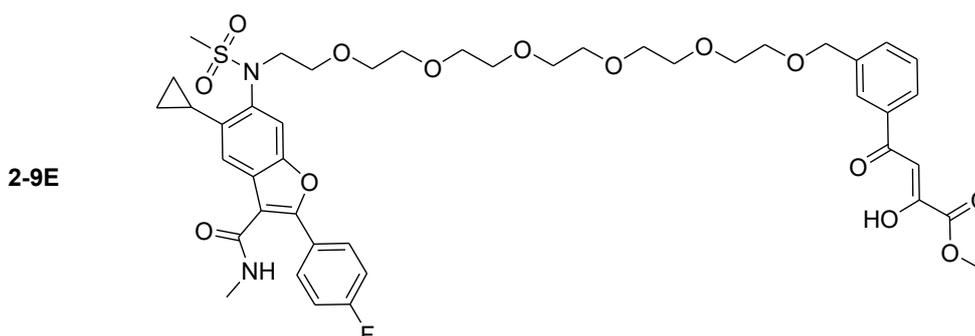
flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etoximetil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9C): **2-8C** (160 mg, 0,225 mmol) foi usado para preparar **2-9C** (110 mg, bruto). MS (ESI): m/z 811,2 (M+1)⁺.



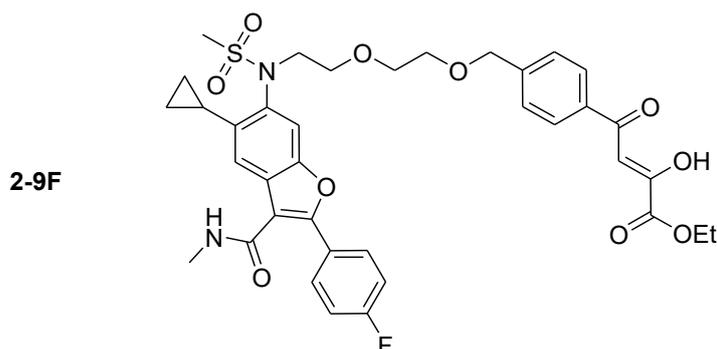
[00452] **Éster etílico de ácido 4-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9D):** **2-8D** (100 mg, 0,13 mmol) foi usado para preparar **2-9D** (50 mg, 44%). MS (ESI): m/z 855,3 (M+1)⁺.



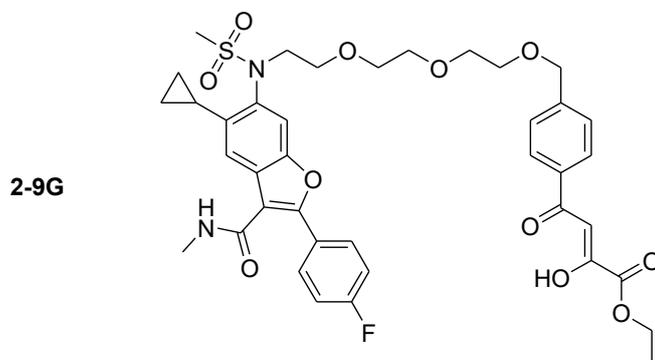
[00453] **Éster etílico de ácido 4-(3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etóxi]-etóxi]-etoximetil)-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9E):** **2-8E** (100 mg, 0,12 mmol) foi usado para preparar **2-9E** (75 mg, 66%). MS (ESI): m/z 899,3 (M+1)⁺.



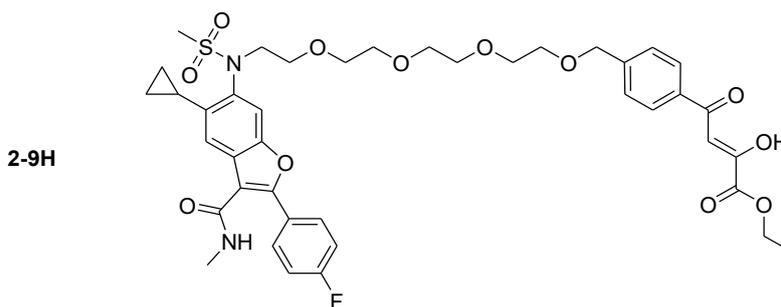
[00454] **Éster etílico de ácido 4-{4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9F):** 2-8F (100 mg, 0,16 mmol) foi usado para preparar 2-9F (150 mg). MS (ESI): m/z 723,1 (M+1)⁺.



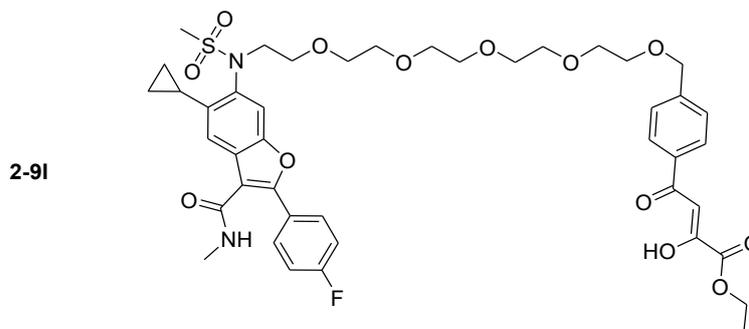
[00455] **Éster etílico de ácido 4-(4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9G):** 2-8G (100 mg, 0,15 mmol) foi usado para preparar 2-9G (115 mg, bruto). MS (ESI): m/z 767,0 (M+1)⁺.



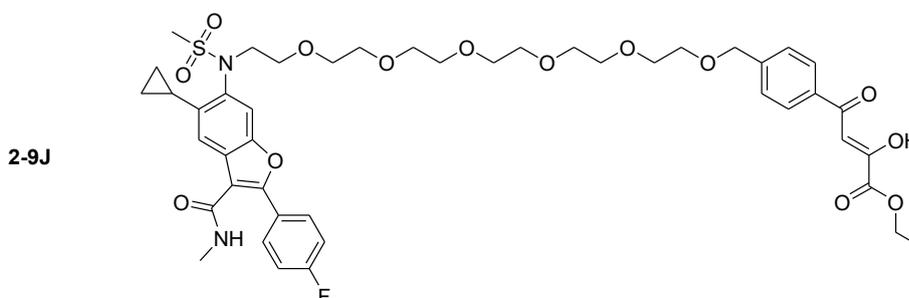
[00456] **Éster etílico de ácido 4-[4-(2-[2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi)-etoximetil]-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9H):** 2-8H (100 mg, 0,14 mmol) foi usado para preparar 2-9H (80 mg, bruto). MS (ESI): m/z 811,6 (M+1)⁺.



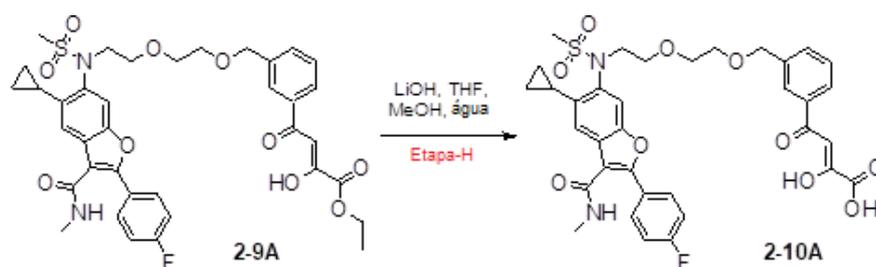
[00457] **Éster etílico de ácido 4-{4-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9I):** **2-8I** (100 mg, 0,132 mmol) foi usado para preparar **2-9I** (90 mg, bruto). MS (ESI): m/z 855,3 (M+1)⁺.



[00458] **Éster etílico de ácido 4-(4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etóxi]-etóxi)-etoximetil]-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9J):** **2-8J** (150 mg, 0,19 mmol) foi usado para preparar **2-9J** (120 mg, 71%). MS (ESI): m/z 899,4 (M+1)⁺.



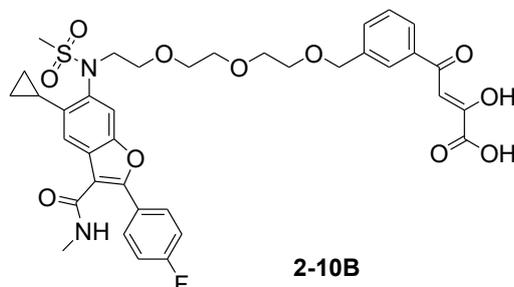
[00459] **Ácido 4-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10A).**



[00460] A uma solução agitada de mistura bruta de **2-8A** (0,7 g, 0,97 mmol) em THF e água (8 ml; 4:1) foi adicionado LiOH (0,14 g, 5,82 mmols) a 0°C e a reação foi continuada à TA por duas horas. Após a conclusão da reação (TLC), solventes foram evaporados por meio de evaporador giratório (Hiedolph rotavapour), resíduo extraído com éter pet. (50 ml). Então, a camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (10 ml) seguido por extração com EtOAc (3 X 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 50 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar **2-10A** (50 mg) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 693,7 (M-1)⁺.

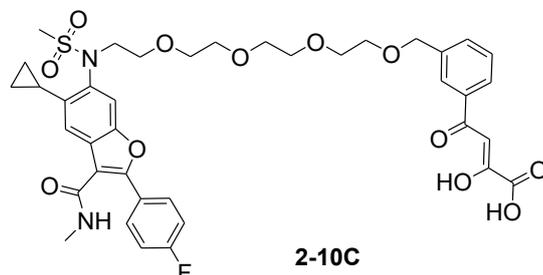
[00461] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00462] **Ácido 4-[3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10B):** **2-9B** (60 mg, bruto) foi usado para preparar **2-10B** (5,0 mg). MS (ESI): m/z 739,3 (M+1)⁺.

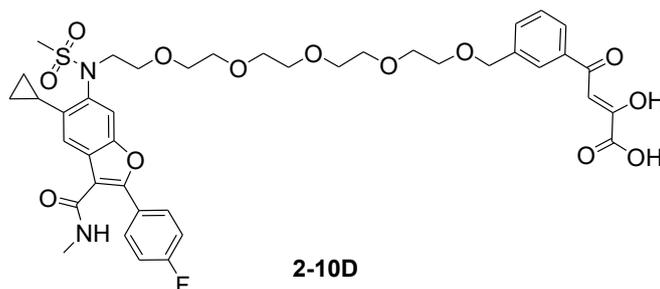


[00463] **Ácido 4-[3-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi)-etoximetil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico** (2-

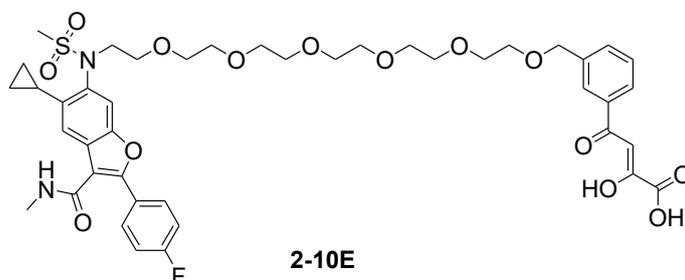
10C): 2-9C (120 mg, 0,148 mmol) foi usado para preparar **2-10C** (4 mg, 4%). MS (ESI): m/z 781,6 (M-1)⁺.



[00464] **Ácido 4-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi)-etóxi]-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10D): 2-9D** (50 mg, 0,06 mmol) foi usado para preparar **2-10D** (5 mg, 10%). MS (ESI): m/z 827,2 (M+1)⁺.

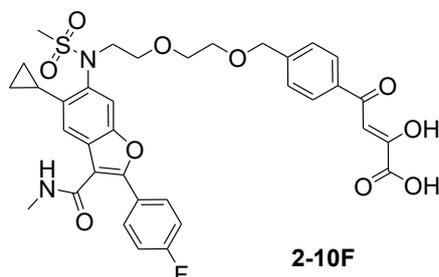


[00465] **Ácido 4-(3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etóxi]-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10E): 2-9E** (40 mg, 0,05 mmol) foi usado para preparar **2-10E** (5 mg, 11%). MS (ESI): m/z 870,6 (M+1)⁺.

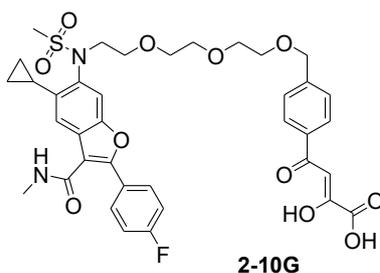


[00466] **Ácido 4-{4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10F): 2-9F** (90 mg,

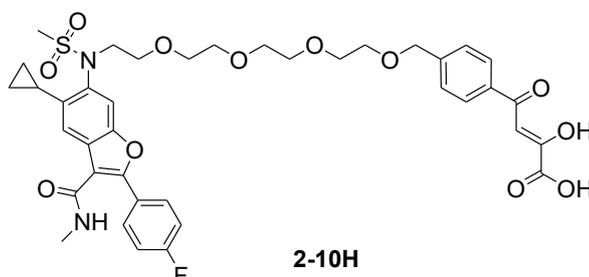
bruto) foi usado para preparar **2-10F** (8,6 mg). MS (ESI): m/z 692,9 (M-1).



[00467] **Ácido 4-(4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10G): 2-9G** (50 mg, bruto) foi usado para preparar **2-10G** (3,6 mg). MS (ESI): m/z 739,3 (M+1)⁺.

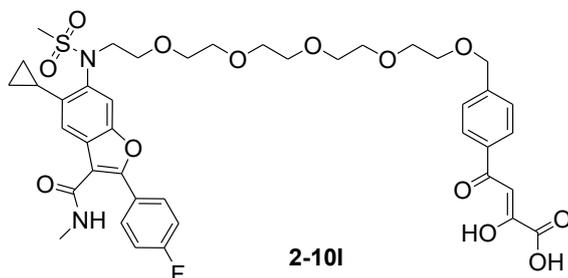


[00468] **Ácido 4-[4-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-etoximetil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10H): 2-9H** (60 mg, 0,074 mmol) foi usado para preparar **2-10H** (11,5 mg, 19%). MS (ESI): m/z 783,3 (M+1)⁺.

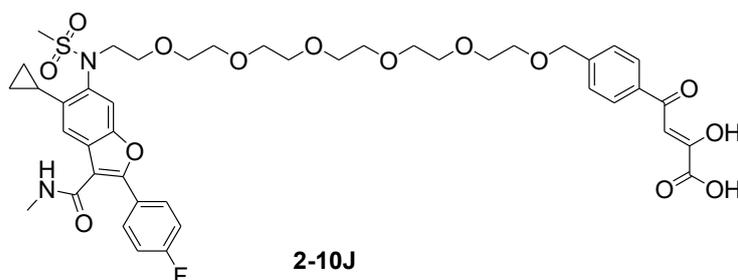


[00469] **Ácido 4-{4-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etóxi}-etoximetil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10I): 2-9I** (60 mg, 0,0705 mmol) foi usado para preparar **2-10I** (6

mg, 10%). MS não coletado.

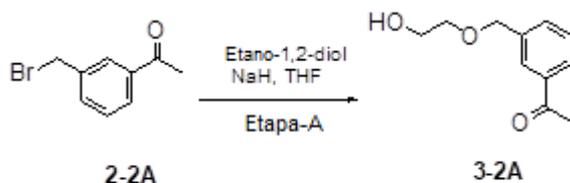


[00470] **Ácido 4-(4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etóxi]-etoximetil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10J): 2-9J** (70 mg, 0,08 mmol) foi usado para preparar **2-10J** (10 mg, 14%). MS (ESI): m/z 871,8 (M+1)⁺.



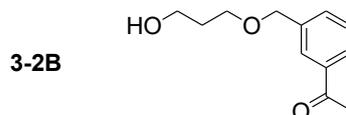
EXEMPLO 3

[00471] **1-(3-((2-hidroxietóxi)-metil)-fenil)-etanona (3-2A).**



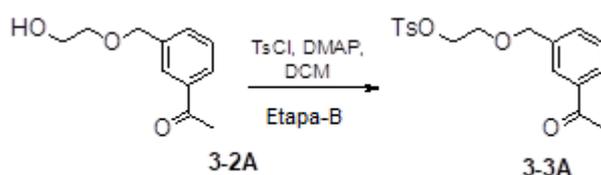
[00472] A uma solução agitada de **2-2A** (5 g, 23,5 mmols) em THF (50 ml) foi adicionado etano-1,2-diol (1,31 g, 21,22 mmols) e Ag₂O (8,15 g, 35,3 mmols) à TA, então, submetida ao refluxo por 12 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado, então, diluído com EtOAc (300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 200 ml), salmoura (150 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 30% de EtOAc/hexanos para proporcionar **3-2A** (2,01 g, 10,3 mmol, 44,6% de rendimento) co-

mo um líquido espesso incolor. MS (ESI): m/z 195,06 ($M+1$)⁺.



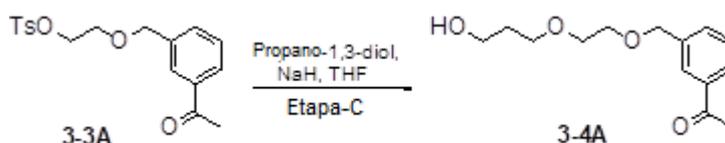
[00473] Ao adaptar o procedimento acima (etapa-A), propano-1,2-diol (1 g, 4,73 mmols) foi substituído por etano-1,2-diol para preparar **3-2B** (670 mg, 68%). MS (ESI): m/z 209,0 ($M+1$)⁺.

[00474] **2-((3-acetilbenzil)-óxi)-etil-4-metilbenzenossulfonato (3-3A).**



[00475] Cloreto de sulfonil-*p*-tolueno (740 mg, 3,91 mmols) foi adicionado a uma solução de **3-2A** (630 mg, 3,01 mmols) em DCM (15 ml) e trietilamina (1,45 ml, 9,6 mmols) a 0°C e DMAP (quantidade cat.), agitado à TA por uma hora. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml) e extraída com DCM (3 X 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **3-3A** (710 mg, 2,06 mmols, 64,2% de rendimento) como líquido gomoso marrom. MS (ESI): m/z 348,9 ($M+1$)⁺.

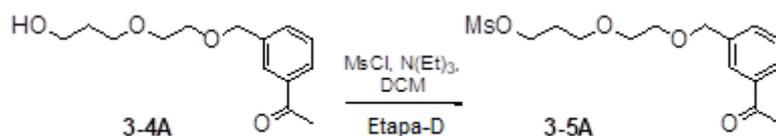
[00476] **1-(3-((2-(3-hidroxi-propóxi)-etóxi)-metil)-fenil)-etanona (3-4A):.**



[00477] A uma solução agitada de 1, 3-propanodiol (0,73 ml, 10,1 mmols) em THF (10 ml) foi adicionado NaH (37 mg, 2,2 mmols) a 0°C e a reação foi continuada à TA por 30 minutos, **3-3A** (710 mg, 2,01

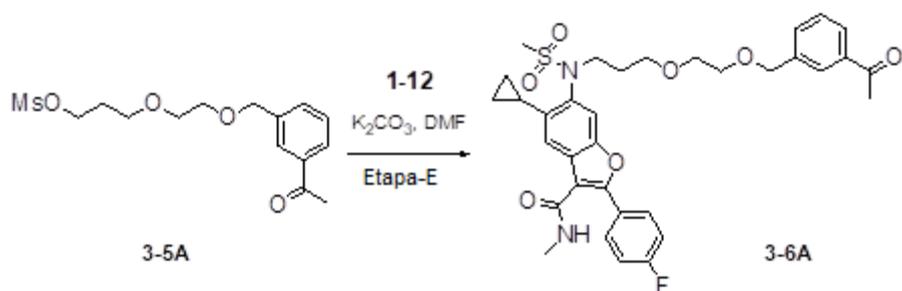
mmols) em THF (5 ml) foi adicionado à mistura de reação a 0°C durante 5 minutos e a reação foi submetida a refluxo por 4 horas. A mistura de reação foi arrefecida com água fria (100 ml) e extraída com EtOAc (3 X 100 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 100 ml), salmoura (150 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc/hexanos para proporcionar **3-4A** (260 mg, 1,08 mmol, 50% de rendimento) como um líquido espesso incolor. MS (ESI): m/z 253,1 (M+1)⁺.

Metanossulfonato de 3-(2-((3-acetilbenzil)-óxi)-etóxi)-propila (3-5A).



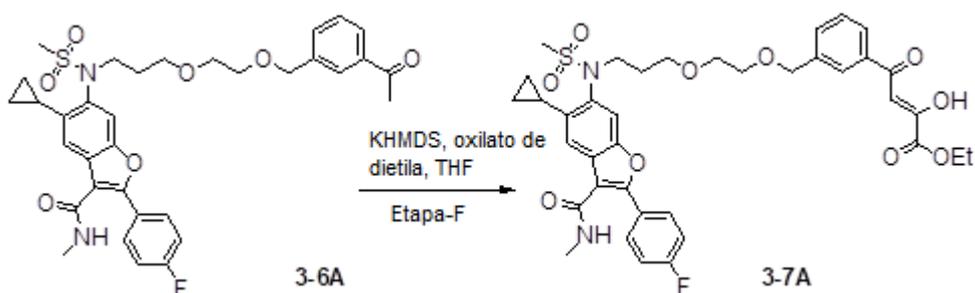
[00478] Cloreto de metanossulfonila (0,11 ml, 1,4 mmol) foi adicionado a uma solução de **3-4A** (300 mg, 1,10 mmol) em DCM (10 ml) e trietilamina (0,51 ml, 3,5 mmols) a 0°C e agitado à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) e extraída com DCM (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 25% de EtOAc em hexanos para proporcionar **3-5A** (355 mg, 0,81 mmol, 90% de rendimento) como um líquido marrom. MS (ESI): m/z 331,1 (M+1)⁺.

6-(N-(3-(2-((3-acetilbenzil)-óxi)-etóxi)-propil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (3-6A).



[00479] A uma solução agitada de **1-12** (350 mg, 0,80 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (360 mg, 2,60 mmol) seguido por **3-5A** (345 mg, 1,01 mmol), quantidade catalítica de TBAI a 80°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (100 ml), então, lavada com água (2 X 50 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 45% de EtOAc/éter pet. para proporcionar **3-6A** (380 mg, 0,59 mmol, 69% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 636,9 (M+1)⁺.

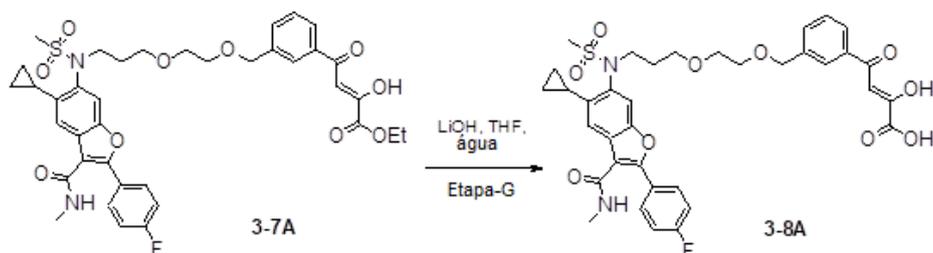
Éster etílico de ácido 4-{3-[2-(3-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-propóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (3-7A).



[00480] A uma solução agitada de **3-6A** (100 mg, 0,12 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado bis(trimetilsilil)amida de potássio (KHMDS; 0,39 ml, 0,31 mmol) a -78°C e a mistura de reação foi aquecida a -55°C por um hora. Então, oxalato de dietila (0,03 ml, 0,21 mmol) adicionado à mistura de reação a -78°C e a mistura de reação foi aquecida a -55°C por duas horas, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi arrefecida com solução de cloreto de amônio, extraída em

EtOAc (3 X 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 20 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash com o uso de sílica neutra (100 a 200 sílica) 5% de DCM de acetona para proporcionar (90 mg, bruta) **3-7A**, como um líquido gomoso marrom. MS (ESI): m/z 737,2 (M+1)⁺.

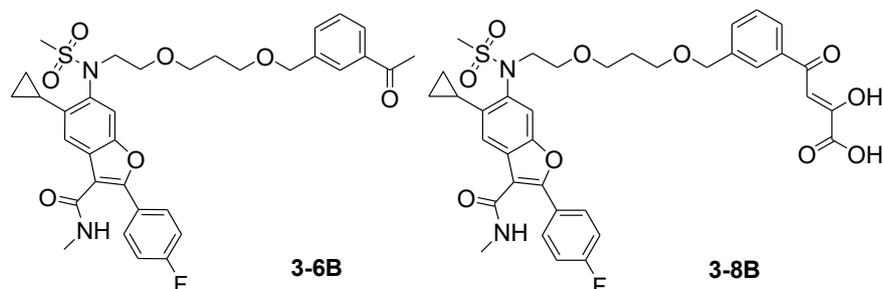
Ácido 4-{3-[2-(3-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-propóxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (3-8A).



[00481] A uma solução agitada de **3-7A** (90 mg, 0,10 mmol) em THF e água (5 ml, (1:1)) foi adicionado LiOH (20 mg, 0,70 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 5 h. Após a conclusão da reação (por TLC), solventes foram evaporados com um evaporador giratório e o resíduo extraído com éter (50 ml). A camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (5 ml) seguida por extração com EtOAc (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 50 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar **3-8A** (3,5 mg, 3% de rendimento) como um sólido marrom pálido. MS (ESI): m/z 709,2 (M+1)⁺.

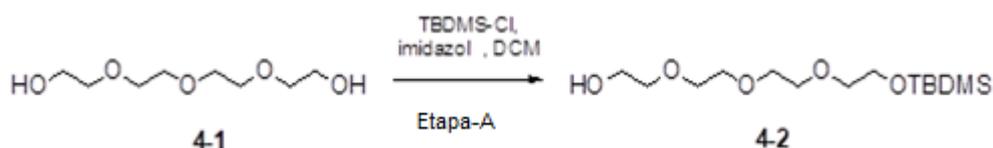
[00482] **Ácido 4-{3-[3-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-propoximetil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (3-8B):** O procedimento dado acima foi adaptado substituindo-se **3-2B** por **3-2A** na etapa-B, seguido pela modificação apropriada das etapas C a F subsequentes, para preparar **3-8B**. MS (ESI): m/z 709,6 (M+1)⁺. **Metila-**

mida de ácido 6-({2-[3-(3-acetil-benzilóxi)-propóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (3-6B) foi preparada durante a etapa-E deste procedimento.



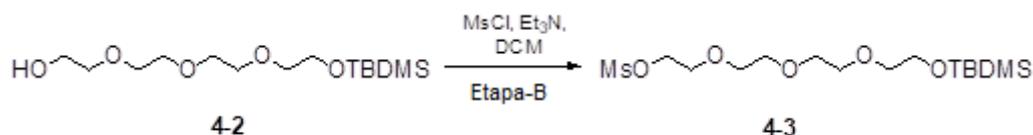
EXEMPLO 4

2,2,3,3-tetrametil-4,7,10,13-tetraoxa-3-silapentadecan-15-ol (4-2).



[00483] A uma solução agitada de 2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil)bis(óxi))dietanol **4-1** (5 g, 25,7 mmols) em DCM (100 ml) foi adicionado imidazol (2,1 g, 30,9 mmols) e cloreto de *terc*-butildimetilsilila (TBDMSCl; 3,48 g, 23,1 mmols) a 0°C e agitada à TA por 6 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (100 ml) e lavada com água (2 X 100 ml) e salmoura (50 ml). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc/éter pet. para gerar **4-2** (1,8 g, 5,8 mmols, 22% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

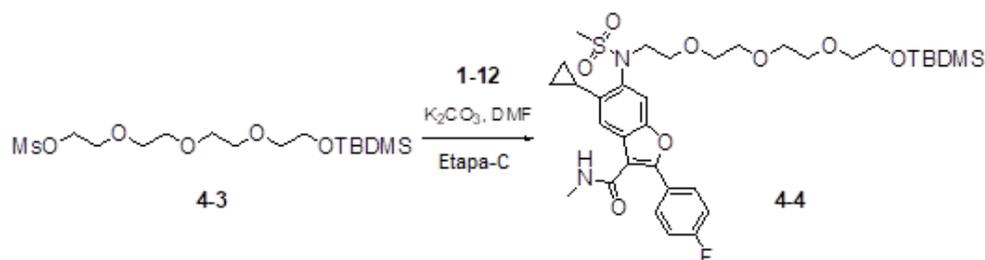
Metanossulfonato de 2,2,3,3-tetrametil-4,7,10,13-tetraoxa-3-silapentadecan-15-ila (4-3).



[00484] A uma solução agitada de **4-2** (0,2 g, 0,65 mmol) em DCM

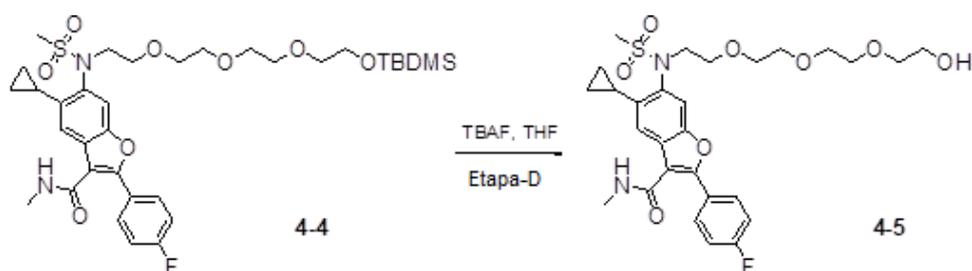
(10 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonila (0,1 ml, 0,78 mmol) e trietilamina (0,13 ml, 0,9741 mmol) a 0°C e agitado à TA por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com água (20 ml), extraída com DCM (3 X 20 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 10 ml) e secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 20% de EtOAc/éter pet. para proporcionar **4-3** (0,1 g, 0,26 mmol, 40% de rendimento) como um líquido amarelo.

5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2,2,3,3-tetrametil-4,7,10,13-tetraoxa-3-silapentadecan-15-il)-metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (4-4).



[00485] A uma solução agitada de **1-12** (0,05 g, 0,12 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado K₂CO₃ (0,052 g, 0,37 mmol) seguido por **4-3** (0,072 g, 0,18 mmol), quantidade catalítica de TBAI a 80°C por 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (15 ml) lavada com água (2 X 10 ml), salmoura (15 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 2% de MeOH-DCM para proporcionar **4-4** (0,02 g, 0,03 mmol, 23% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 710,2 (M+18)+.

5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-(2-(2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-etóxi)-etil) metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (4-5).



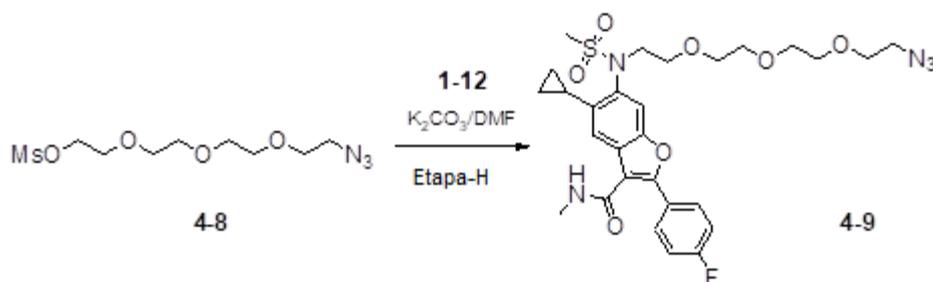
[00486] A uma solução agitada de **4-4** (0,1 g, 0,14 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado fluoreto de tetrabutylamônio (0,2 ml, 0,16 mmol) a 0°C e agitado à TA por 4 horas. A mistura de reação foi arrefecida com solução de cloreto de amônio aquosa saturada. A solução arrefecida foi extraída com EtOAc (3 X 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 5% de MeOH-DCM para proporcionar **4-5** (0,05 g, 0,08 mmol, 60% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 601,1 (M+23)+.

15-azido-2,2,3,3-tetrametil-4,7,10,13-tetraoxa-3-silapentadecano (4-6).



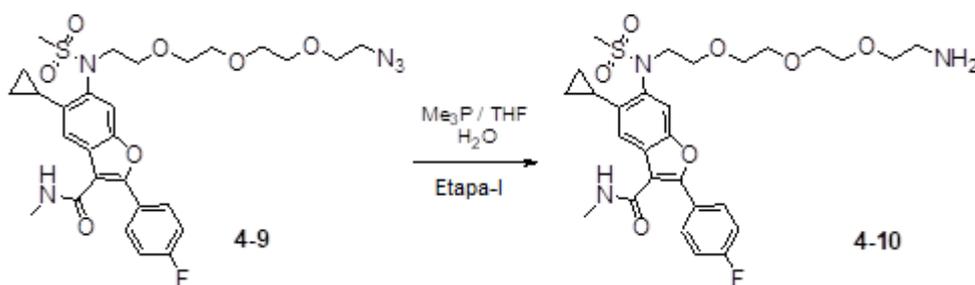
[00487] A uma solução agitada de **4-3** (1,5 g, 3,88 mmols) em DMF (30 ml) foi adicionado azida de sódio (303 mg, 4,6 mmols) à TA e agitado a 60°C por 20 horas. Após o consumo do material de partida (por TLC), a reação foi diluída com água (90 ml) e extraída com EtOAc (3 X 40 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (80 ml), secada com Na₂SO₄, e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc em hexanos para proporcionar **4-6** (750 mg, 2,25 mmols, 58% de rendimento) como um líquido amarelo.

2-(2-(2-(2-azidoetóxi)-etóxi)-etóxi)-etanol (4-7).



[00490] A uma solução agitada de **1-12** (439 mg, 1,09 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (451 g, 3,27 mmols) seguido por **4-8** (390 mg, 1,31 mmol) e quantidade catalítica de iodeto de tetrabutílamônio a 80°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (30 ml), lavada com água (2 X 15 ml), salmoura (25 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 20% de EtOAc em hexano para proporcionar **4-9** (320 g, 0,53 mmol, 48% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 648,3 (M+45)+.

6-(N-(2-(2-(2-(2-aminoetóxi)-etóxi)-etóxi)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (4-10).

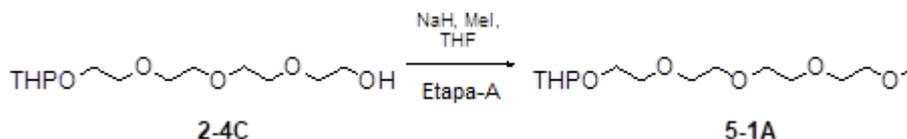


[00491] A uma solução agitada de **4-9** (320 g, 0,530 mmol) em THF:H₂O (1:1, 10 ml) foi adicionado fosfina de trimetila a 0°C e a mistura de reação foi aquecida a 50°C e agitada por 16 horas. Após a conclusão da reação (por TLC), a mistura foi diluída com água, extraída com EtOAc (3 X 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 10 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash com o uso de sílica neutra (100 a 200 sílica) com 5% de MeOH-DCM

para proporcionar **4-10** (0,15 g, 0,26 mmol, 49% de rendimento) como um sólido gomoso marrom. MS (ESI): m/z 578 (M+1)⁺.

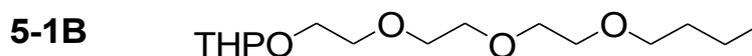
EXEMPLO 5

2-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilóxi)tetrahydro-2H-pirano (**5-1A**).



[00492] A uma suspensão agitada de NaH em THF foi adicionado uma solução de **2-4C** (500 mg, 1,8 mmol) em THF (5 ml) a 0°C e a mistura foi agitada à TA por 30 minutos. A mistura foi resfriada a 0°C, MeI foi adicionado e se permitiu que a mistura fosse agitada à TA por duas horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi arrefecida com água fria, extraída com EtOAc (3 X 80 ml). A camada orgânica lavada com água (50 ml), salmoura (50 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **5-1A** (280 mg, 0,95 mmol, 52% de rendimento) como um líquido amarelo.

[00493] Ao substituir iodeto de butila por iodeto de metila na etapa A, **2-4B** (1 g, 4,27 mmols) foi usado para preparar **5-1B** (718 mg, 58% de rendimento).



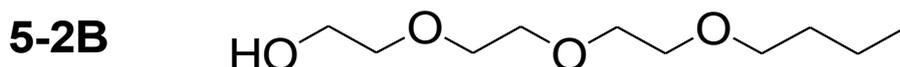
2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ol (**5-2A**).



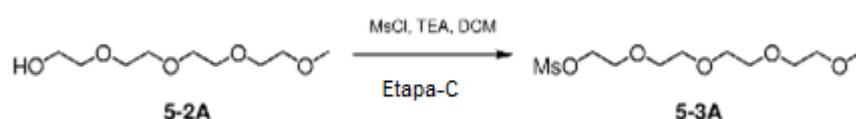
[00494] A uma solução de 2-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilóxi)tetrahydro-2H-pirano **5-1A** (280 mg, 0,96 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado PPTS (24 mg, 0,096 mmol) e agitado a 0°C até TA durante 16 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter composto bruto. O composto bruto obtido foi purificado

com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel com 5% de MeOH em DCM para proporcionar **5-2A** (180 mg, 0,87 mmol, 90% de rendimento) como um líquido amarelo pálido.

[00495] Adaptando o procedimento acima, **5-1B** (710 mg, 2,44 mmol) foi usado para preparar **5-2B** (406 mg, 78%).

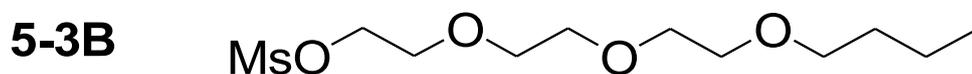


Metanossulfonato de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ila (5-3A).

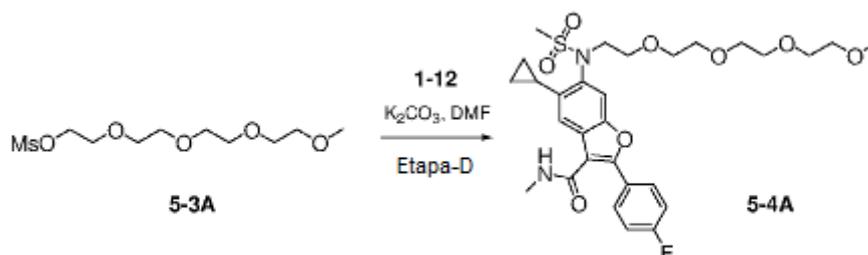


[00496] A uma solução agitada de **5-2A** (180 mg, 0,87 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionada trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,1 ml, 1,13 mmol) a 0°C e agitada à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (40 ml) e lavada com água (2 X 10 ml), salmoura (10 ml) e secada com Na₂SO₄, a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto bruto. Isso foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 100 a 200 que usa 2% de MeOH em DCM para proporcionar **5-3A** (200 mg, 0,699 mmol, 80% de rendimento) como um líquido amarelo.

[00497] Adaptando o procedimento acima, **5-2B** (406 mg, 1,91 mmol) foi usado para preparar **5-3B** (440 mg, 78%).

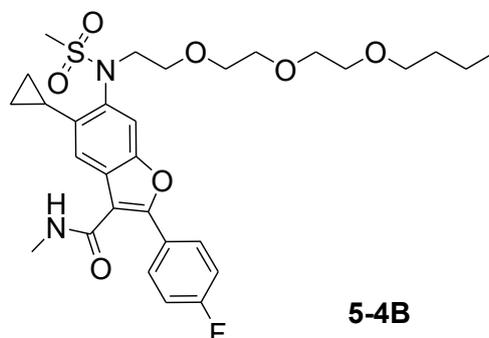


6-(N-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (5-4A).



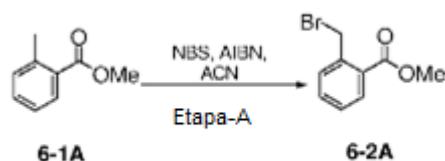
[00498] A uma solução de **1-12** (110 mg, 0,29 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado carbonato de potássio (120 mg, 0,9 mmol) seguido por **5-3A** (102 mg, 0,35 mmol), quantidade catalítica de TBAI, então agitada a 70°C durante 16 horas. A reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (30 ml), lavada com água (20 ml), salmoura (15 ml) e secada com Na₂SO₄, a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto bruto. O composto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 230 a 400 que usa 15% de acetona em DCM para proporcionar **5-4A** (67 mg, 0,11 mmol, 45% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): m/z 592,8 (M+1)⁺.

[00499] **Metilamida de ácido 6-({2-[2-(2-butóxi-etóxi)-etóxi]-etil}-metanossulfonyl-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (5-4B)**: Adaptando o procedimento acima, **5-3B** (150 mg, 0,52 mmol) foi usado para preparar **5-4B** (13 mg, 4,2%). MS = 590,85 [M+1]⁺.



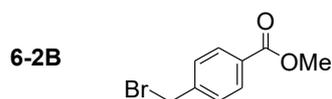
EXEMPLO 6

2-(bromometil)-benzoato de metila (6-2A).

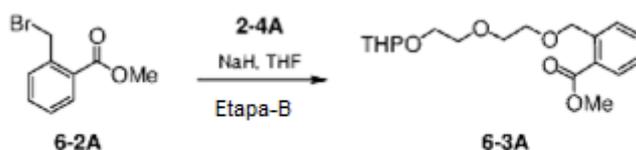


[00500] A uma solução agitada de 2-metilbenzoato de metila **6-1A** (5 g, 33,3 mmols) em ACN (200 ml) foi adicionado NBS (5,3 g, 30 mmols) e AIBN (547 mg, 3,33 mmols) à TA. A mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 6 horas sob atmosfera de nitrogênio. O solvente de mistura de reação foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo bruto lavado com tolueno (500 ml) e o precipitado foi filtrado (NBS). O filtrado evaporado sob pressão reduzida e o resíduo bruto foram purificados por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 2% de EtOAc/éter pet. para proporcionar **6-2A** (5 g, 22,1 mmols, 65,7% de rendimento) como um líquido espesso amarelo.

[00501] Adaptando o procedimento acima, 4-metilbenzoato de metila **6-1B** (5 g, 33,3 mmols) foi usado para preparar **6-2B** (4,5 g, 60%). MS (ESI): m/z 231,0 (M+1)⁺.



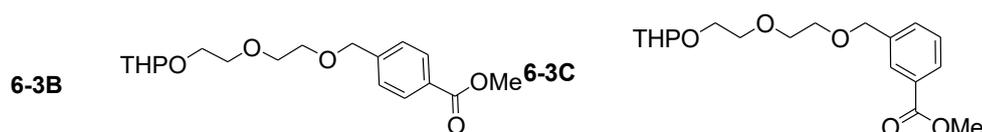
Metil-2-((2-2(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-etóxi)-metil)benzoato (6-3A).



[00502] A uma solução de NaH (116 mg, 2,6 mmols) em THF (20 ml) foi adicionado **2-4A** (552 mg, 2,9 mmols) a 0°C e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi novamente resfriada a 0°C, **6-2A** (600 mg, 2,6 mmols) foi adicionado e agitado à TA durante 16 h. A mistura de reação foi arrefecida com água fria e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na₂SO₄,

a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (15% de EtOAc em hexano) para proporcionar **6-3A** (350 mg, 1,03 mmol, 40,4% de rendimento). MS (ESI): m/z 339 (M+1)⁺.

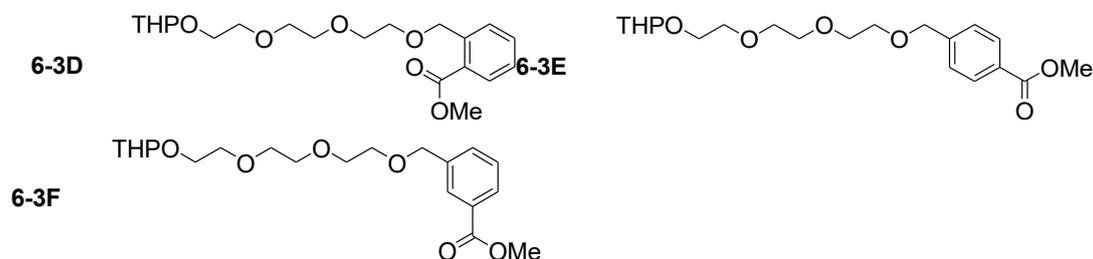
[00503] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:



[00504] **6-2B** (7,28 g, 31,8 mmols) foi usado para preparar **6-3B** (4 g, 41%). MS (ESI): m/z 255,0 (M-THP+1)⁺.

[00505] 3-metilbenzoato de metila **6-2C** (1,2 g, 5,113 mmols; TCI) foi usado para preparar **6-3C** (0,3 g, 25%). MS (ESI): m/z 369,0 (M+1)⁺.

[00506] O procedimento acima foi adaptado, substituindo **2-4A** com **2-4B**, para preparar os compostos a seguir:

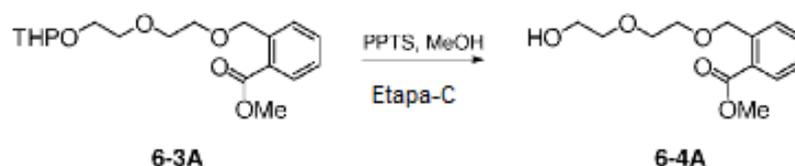


[00507] **6-2A** (1 g, 4,04 mmols) foi usado para preparar **6-3D** (450 mg, 21%). MS (ESI): m/z 383,0 (M+1)⁺.

[00508] **6-2B** (820 mg, 3,5 mmols) foi usado para preparar **6-3E** (450 mg, 41%). MS (ESI): m/z 299 [M-THP+1]⁺.

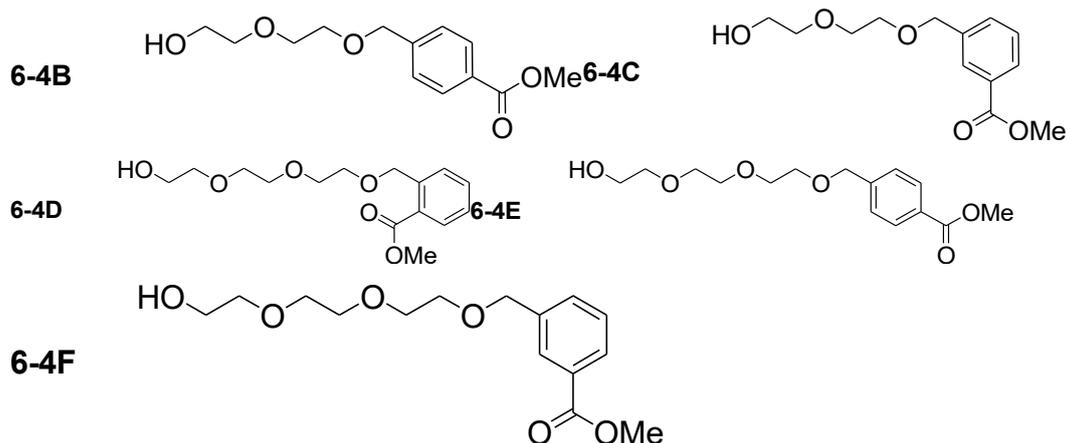
[00509] **6-2C** (0,753 g, 3,29 mmols) foi usado para preparar **6-3F** (550 mg, 50%). MS (ESI): m/z 299 [M-THP+1]⁺.

2-((2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-metil)benzoato de metila (**6-4A**).



[00510] A uma solução de **6-3A** (310 mg, 0,916 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado PPTS (46 mg, 0,18 mmol) e agitado a 0°C até TA durante 16 h. A mistura de reação foi destilada e diluída com EtOAc em excesso (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna combiflash (30% de EtOAc em hexano) para proporcionar **6-4A** (150 mg, 0,59 mmol, 65% de rendimento). MS (ESI): m/z 315 (M+1)⁺.

[00511] Ao adaptar o procedimento acima, os compostos a seguir foram feitos:



[00512] **6-3B** (4 g, 12,12 mmols) foi usado para preparar **6-4B** (2,7 g, 90%). MS (ESI): m/z 240 (M-CH₃+1)⁺.

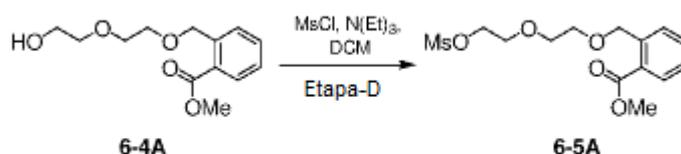
[00513] **6-3C** (0,3 g, 0,88 mmol) foi usado para preparar **6-4C** (300 mg, 100%). MS (ESI): m/z 255 (M+1)⁺.

[00514] **6-3D** (260 mg, 0,65 mmol) foi usado para preparar **6-4D** (140 mg, 70%). MS (ESI): m/z 299,0 (M+1)⁺.

[00515] **6-3E** (450 mg, 1,178 mmol) foi usado para preparar **6-4E** (210 mg, 60%). MS (ESI): m/z 299,3 (M+1)⁺.

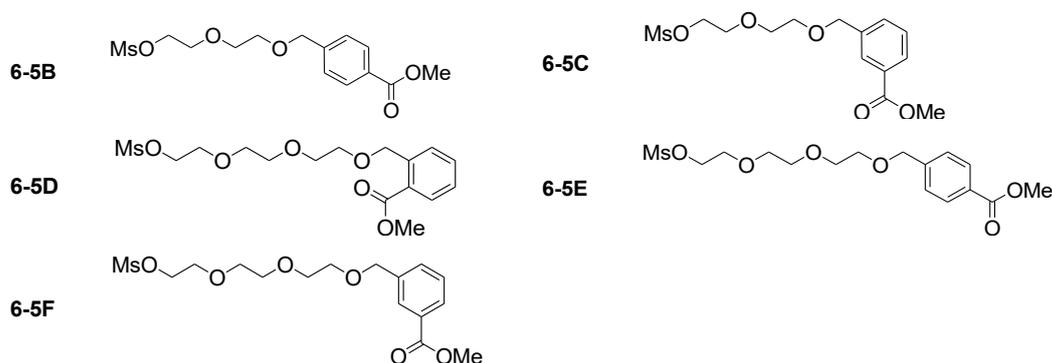
[00516] **6-3F** (550 mg, 1,43 mmol) foi usado para preparar **6-4F** (280 mg, 65%). MS (ESI): m/z 299,3 (M+1)⁺.

Éster metílico de ácido 2-[2-(2-metanossulfonilóxi-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-5A).



[00517] Cloreto de metanossulfonila (0,05 ml, 0,7 mmol) a 0°C foi adicionado a uma solução de **6-4A** (150 mg, 0,5 mmol) em DCM (5 ml) e trietilamina (0,13 ml, 0,7 mmol) e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (50 ml) e lavada com água (50 ml), salmoura (20 ml) e secada com Na₂SO₄, a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter **6-5A** (170 mg, 0,51 mmol, 87% de rendimento) como um líquido de cor amarela.

[00518] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:



[00519] **6-4B** (2,7 g, 8,49 mmols) foi usado para preparar **6-5B** (2,7 g, 77%). MS (ESI): m/z 333,5 (M+1)⁺.

[00520] **6-4C** (0,3 g, 1,181 mmol) foi usado para preparar **6-5C** (280 mg, 46%). MS (ESI): m/z 350,1 (M+18)⁺.

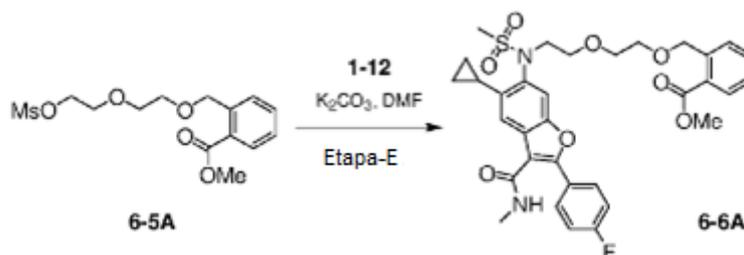
[00521] **6-4D** (300 mg, 1 mmol) foi usado para preparar **6-5D** (370 mg, 97%). MS (ESI): m/z 377,0 (M+1)⁺.

[00522] **6-4E** (200 mg, 0,671 mmol) foi usado para preparar **6-5E** (220 mg, 87%). MS (ESI): m/z 377,3 (M+1)⁺.

[00523] **6-4F** (280 mg, 0,939 mmol) foi usado para preparar **6-5F** (340 mg, 95%). MS (ESI): m/z 377,3 (M+1)⁺.

Éster metílico de ácido 2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-

**metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-
etoximetil]-benzoico (6-6A).**



[00524] A uma solução de **1-12** (141 mg, 0,350 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (144 mg, 1,04 mmol) seguido por **6-5A** (140 mg, 0,4 mmol), e a quantidade catalítica de TBAI, então, agitada a 70°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (25 ml) e secado com Na₂SO₄, a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna combiflash (20% de EtOAc em hexano) para proporcionar **6-6A** (120 mg, 0,188 mmol, 46,9% de rendimento). MS (ESI): m/z 639,4 (M+1)⁺.

[00525] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00526] **Éster metílico de ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-6B):** **6-5B** (2,7 g, 8,13 mmols) foi usado para preparar **6-6B** (2,5 g, 48%). MS (ESI): m/z 638,8 (M+1)⁺.

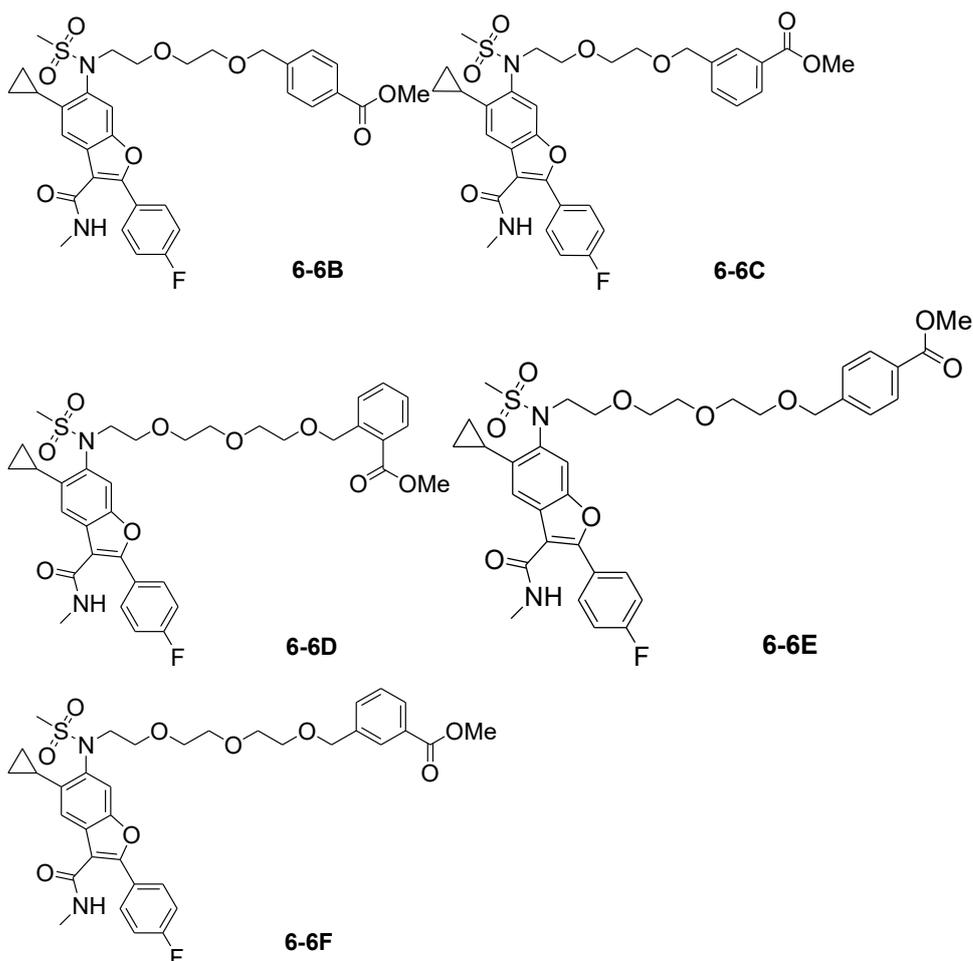
[00527] **Éster metílico de ácido 3-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-6C):** **6-5C** (0,15g, 0,45 mmol) foi usado para preparar **6-6C** (0,08 g, 39,4%). MS (ESI): m/z 639,0 (M+1)⁺.

[00528] **Éster metílico de ácido 2-[2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil]-benzoico (6-6D):** **6-5D** (170 mg, 0,45 mmol) foi usado para preparar **6-6D** (115 mg, 51,8%). MS (ESI):

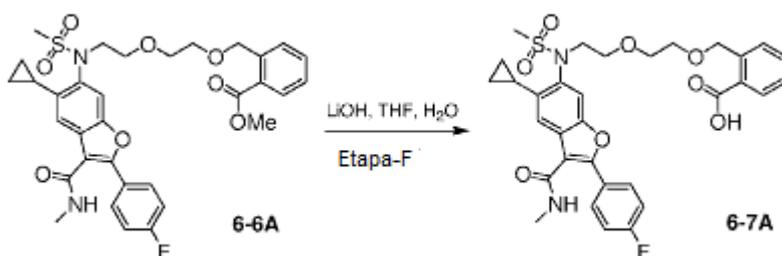
m/z 683,6 (M+1)⁺.

[00529] **Éster metílico de ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-benzoico (6-6E): 6-5E** (210 mg, 0,55 mmol) foi usado para preparar **6-6E** (180 mg, 53%). MS (ESI): m/z 683,5 (M+1)⁺.

[00530] **Éster metílico de ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-benzoico (6-6F): 6-5F** ((340 mg, 0,90 mmol) foi usado para preparar **6-6F** (240 mg, 47%). MS (ESI): m/z 682,7 (M+1)⁺.



Ácido 2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-7A).



[00531] A uma solução de **6-6A** (50 mg, 0,07 mmol) em THF, MeOH e água (4:1:1) foi adicionado LiOH (11 mg, 0,47 mmol) e agitado à TA durante 16 h. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura de reação foi neutralizada com 1N de HCl e, então, extraída com EtOAc (2 X 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (25 ml), secada com Na₂SO₄, e concentrada. O composto bruto foi purificado por lavagens de pentano para obter **6-7A** (25,5 mg, 0,04 mmol, 51,8% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 623,3 (M+1)⁺.

[00532] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00533] **Ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-7B):** **6-6B** (2,4 g, 3,761 mmols) foi usado para preparar **6-7B** (1,2 g, 52%). MS (ESI): m/z 625,5 (M+1)⁺.

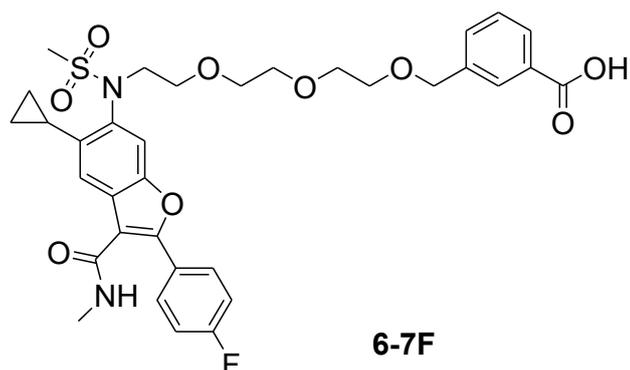
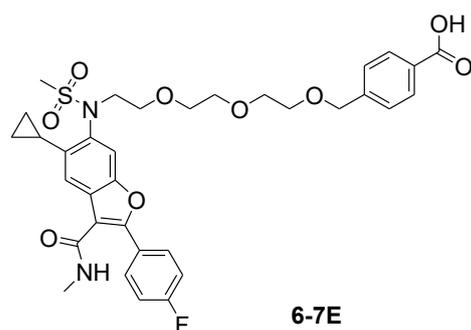
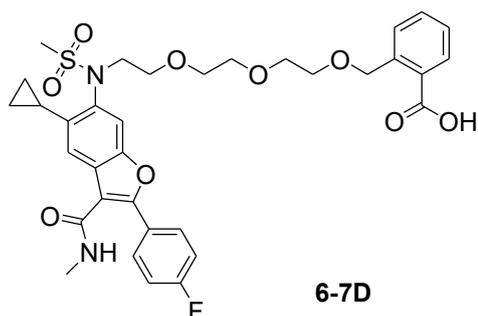
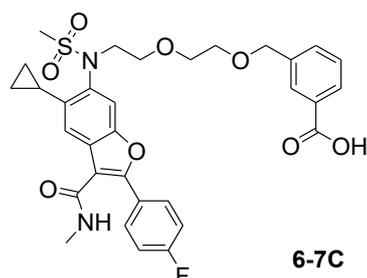
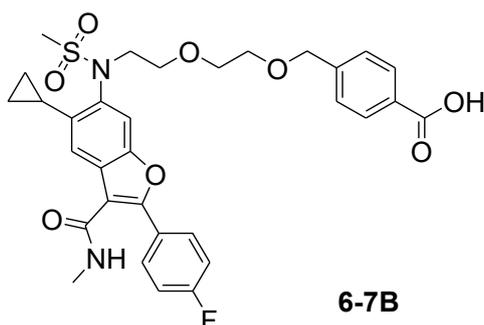
[00534] **Ácido 3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-7C):** **6-6C** (0,05 g, 0,073 mmol) foi usado para preparar **6-7C** (0,03 g, 66%). MS (ESI): m/z 625,0.(M+1)⁺.

[00535] **Ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil}-benzoico (6-7D):** **6-6D** (80 mg, 0,11 mmol) foi usado para preparar **6-7D** (35 mg, 44%). MS (ESI): m/z 669,3 (M+1)⁺.

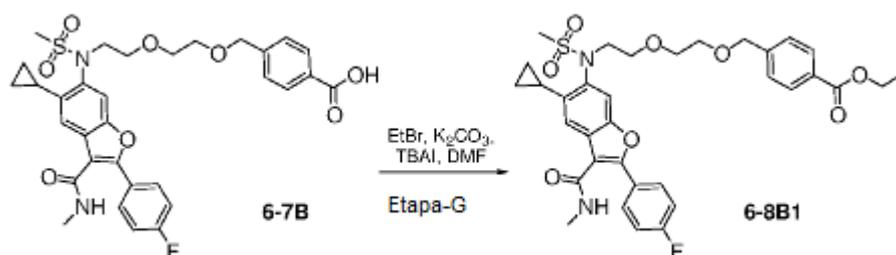
[00536] **Ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-**

etóxi]-etoximetil]-benzoico (6-7E): 6-6E (100 mg, 0,14 mmol) foi usado para preparar **6-7E** (45 mg, 46%). MS (ESI): m/z 667,0 (M-1)⁺.

[00537] **Ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etoximetil]-benzoico (6-7F):6-6F** (100 mg, 0,14 mmol) foi usado para preparar **6-7F** (50 mg, 51%). MS (ESI): m/z 691,5 (M+23)⁺.



Éster etílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B1).



[00538] A uma solução de **6-7B** (50 mg, 0,08 mmol) em DMF (5 ml), foi adicionado carbonato de potássio (13 mg, 0,09 mmol) seguido por brometo de etila (1-bromo etano; 0,9 ml, 0,08 mmol), quantidade catalítica de TBAI, então, agitado à TA durante 16 h. A reação foi diluída com EtOAc (50 ml) lavada com água (50 ml), salmoura (10 ml) e seca com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado usando-se lavagens de pentano para proporcionar **6-8B1** (10,21 mg, 0,15 mmol, 20% de rendimento). MS (ESI): m/z 653,2 (M+1)⁺.

[00539] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00540] **Éster propílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B2)**: 1-bromopropano (13 mg, 0,09 mmol) foi usado para preparar **6-8B2** (32 mg, 66%). MS (ESI): m/z 695,6 (M+1)⁺.

[00541] **Éster butílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B3)**: 1-bromobutano (6 mg, 0,04 mmol) foi usado para preparar **6-8B3** (15 mg, 55%). MS (ESI): m/z 681,6 (M+1)⁺.

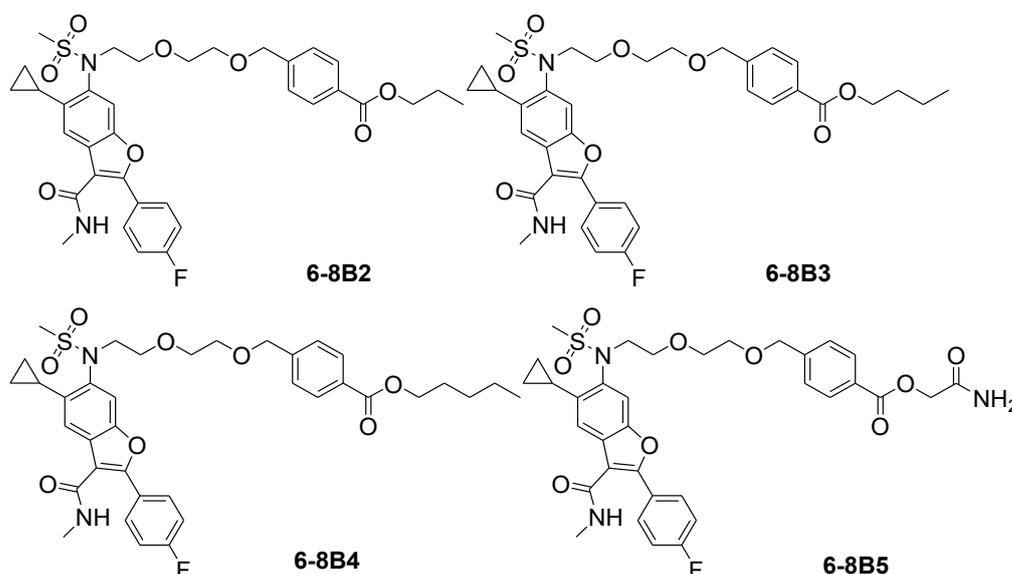
[00542] **Éster pentílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B4)**: 1-bromopentano (18,1 g, 0,12 mmol) foi usado para preparar **6-8B4** (22 mg, 40%). MS (ESI): m/z 716,7 (M+23)⁺.

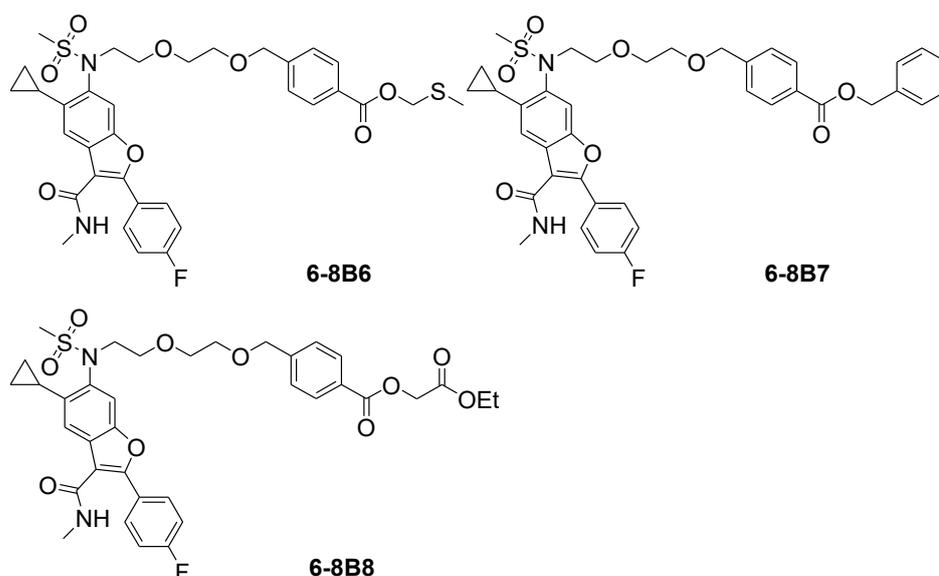
[00543] **Éster carbamoilmetílico de ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B5):** 2-cloroacetamida (50 mg, 0,08 mmol) foi usado para preparar **6-8B5** (3,7 mg, 6,2%). MS (ESI): m/z 682,0 (M+1)⁺.

[00544] **Éster metilsulfanilmetílico de ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B6):** Clorometilsulfanilmetano (50 mg, 0,08 mmol) foi usado para preparar **6-8B6** (40 mg, 72%). MS (ESI): m/z 685,0 (M+1)⁺.

[00545] **Éster benzílico de ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B7):** Bromobenzeno(50 mg, 0,08 mmol) foi usado para preparar **6-8B7** (30 mg, 52%). MS (ESI): m/z 715,0 (M+1)⁺.

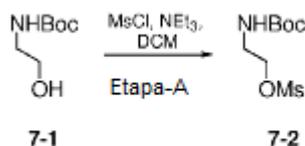
[00546] **Éster etoxicarbonilmetílico de ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B8):** 2-bromoacetato de etila (11,7 mg, 0,071 mmol) foi usado para preparar **6-8B8** (32 mg, 71%). MS (ESI): m/z 711,6 (M+1)⁺.





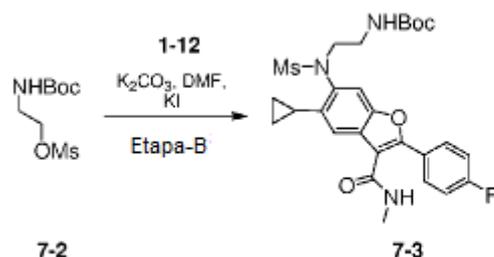
EXEMPLO 7

Metanossulfonato de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etila (7-2).



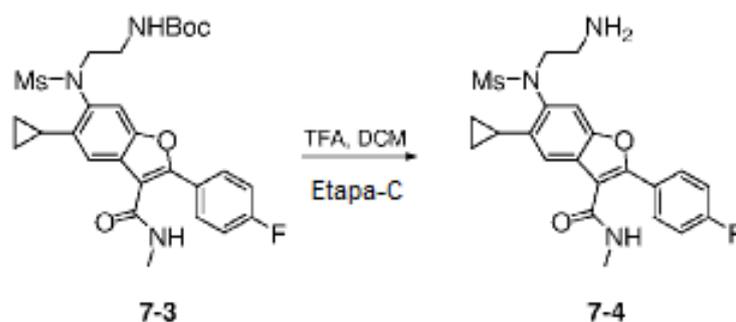
[00547] Cloreto de metanossulfonila (2,4 ml, 31,25 mmols) foi adicionado a uma solução 2-hidroxietilcarbamato de *terça*-butílico **7-1** (5 g, 31,25 mmols) em DCM (40 ml) e trietilamina (6,5 ml, 46,87 mmols) a 0°C e agitado à TA durante 4 horas. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml) e extraída com DCM (3 X 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 10% de EtO-Ac em hexanos para proporcionar **7-2** (3,5 g, 14,64 mmols, 47% de rendimento) como líquido gomoso.

2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il) metilsulfonamido)-etilcarbamato de *terc*-butila (7-3).



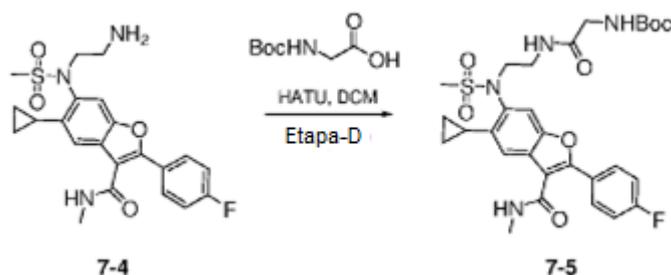
[00548] A uma solução agitada de **1-12** (0,06 g, 0,15 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (0,062 g, 0,44 mmol) seguido por **7-2** (0,053 g, 0,22 mmol) e uma quantidade catalítica de TBAI a 80°C durante 10 h. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (25 ml), lavada com água (2 X 15 ml), salmoura (15 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **7-3** (0,02 g, 2,09 mmol, 24% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

6-(N-(2-aminoetil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil benzofuran-3-carboxamida (7-4).



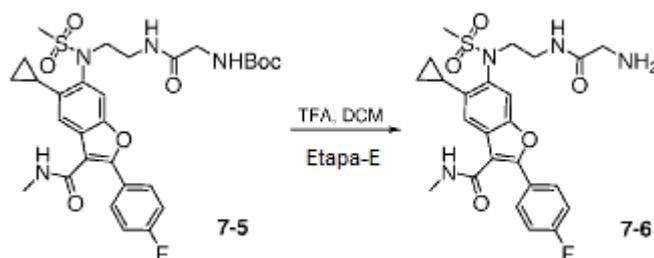
[00549] A uma solução agitada de **7-3** (0,1 g, 0,18 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado TFA (0,06 ml) a 0°C e agitado à TA durante duas horas. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por lavagens com pentano para proporcionar **7-4** (0,04 g, 0,09 mmol, 50% de rendimento) como um líquido gomoso.

2-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il) metilsulfonamido)-etilamino)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butila (7-5).



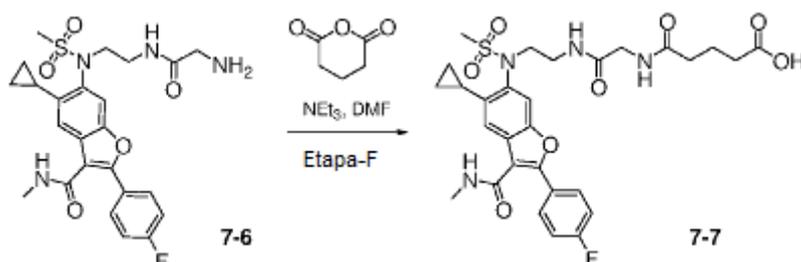
[00550] A uma solução agitada de **7-4** (15 mg, 0,03 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionada 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI; 0,08 g, 0,042 mmol), hidroxibenzotriazol (HOBT; 0,06 g, 0,04 mmol), e trietilamina (0,01 ml, 0,01 mmol), seguidos pela adição de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acético (0,05 g, 0,04 mmol) a 0°C e agitação contínua à TA durante 10 h. A mistura de reação foi diluída com água fria (20 ml) e extraída com EtOAc (3 X 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 25 ml), salmoura (30 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por TLC preparativa para proporcionar **7-5** (0,01 g, 0,01 mmol, 50% de rendimento) como um líquido espesso amarelo. MS (ESI): m/z 503,3 (M-Boc)⁺.

6-(N-(2-(2-aminoacetamido)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (7-6).



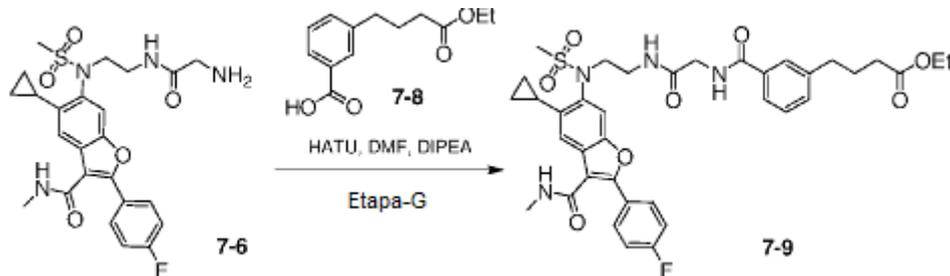
[00551] A uma solução agitada de **7-5** (0,05 g, 0,07 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado TFA (0,3 ml) a 0°C. A mistura de reação foi agitada à TA durante uma hora. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por lavagens com pentano para proporcionar **7-6** (0,01 g, 0,02 mmol, 25% de rendimento) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z: 503,2 (M+1)⁺.

[00552] **Ácido** 4-[[2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etilcarbamoil)-metil]-carbamoil}-butírico (7-7).



[00553] A uma solução agitada de **7-6** (0,02 g, 0,04 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionada trietilamina (0,02 g, 0,19 mmol) seguida por diidro-piran-2,6-diona (0,01 g, 0,09 mmol), e quantidade catalítica de TBAI à TA durante 16 h. A mistura de reação foi diluída com água (15 ml) e extraída com EtOAc (3 X 20 ml) lavada com água (2 X 50 ml), salmoura (50 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para proporcionar **7-7** (5 mg, 0,008 mmol, 21% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 617,2 (M+1)⁺.

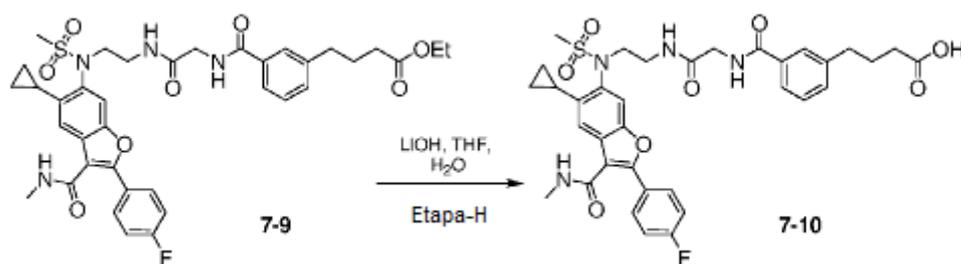
[00554] **Éster etílico de ácido** 4-(3-[[2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etilcarbamoil)-metil]-carbamoil}-fenil)-butírico (7-9).



[00555] A uma solução agitada de **7-6** (50 mg, 0,09 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado HATU (75 mg, 0,19 mmol), DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol) e **7-8** a 0°C e a reação foi continuada durante 12 h à TA. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml), extraída com EtOAc (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com sal-

moura (50 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas para proporcionar **7-9** (60 mg, bruto) como uma massa espessa marrom. MS (ESI): m/z 721,3 (M+1)⁺.

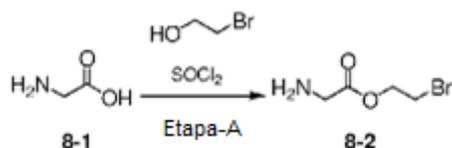
[00556] **Ácido 4-(3-[[2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etilcarbamoil]-metil-carbamoil}-fenil)-butírico (7-10).**



[00557] A uma solução agitada de **7-9** (40 mg, 0,05 mmol) em THF e água (3 ml; 1:1) foi adicionado LiOH (5 mg, 0,16 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 5 horas. Após a conclusão da reação, os solventes foram evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com éter (20 ml). A camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (5 ml) seguido por extração com EtOAc (3 X 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 20 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar **7-10** (3,5 mg, 7,3%) como massa espessa clara.

EXEMPLO 8

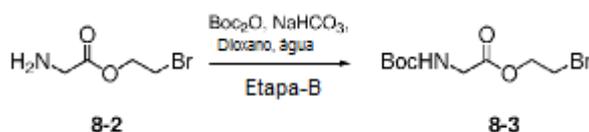
2-aminoacetato de 2-bromoetila (8-2).



[00558] A uma solução agitada de ácido 2-aminoacético **8-1** (1 g, 13,33 mmols) em DCM (25 ml) foi adicionado cloreto de tionila (1,47 ml, 19,99 mmols) e 2-bromoetanol (1,65 g, 13,33 mmols) a 0°C e agitado à TA durante 10 horas. A mistura de reação foi diluída com água

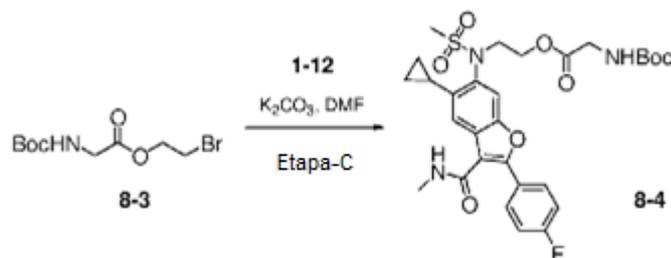
(50 ml) e extraída com DCM (3 X 75 ml). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e secadas à pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por lavagens com pentano/éter para proporcionar **8-2** (0,5 g, 2,77 mmol, 20% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acetato de 2-bromoetila (8-3).



[00559] A uma solução agitada de **8-2** (0,5 g, 2,77 mmols) em dioxano (5 ml) e água (5 ml) foi adicionado anidrido de Boc (0,69 ml, 3,02 mmols) e bicarbonato de sódio (0,23 g, 2,77 mmols) a 0°C e agitação foi continuada à TA durante 16 h. A mistura de reação foi arrefecida com água (20 ml) e extraída com EtOAc (3 X 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 20 ml), salmoura (30 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por lavagens com pentano e éter para proporcionar **8-3** (0,3 g, 1,06 mmol, 52% de rendimento) como um líquido espesso amarelo.

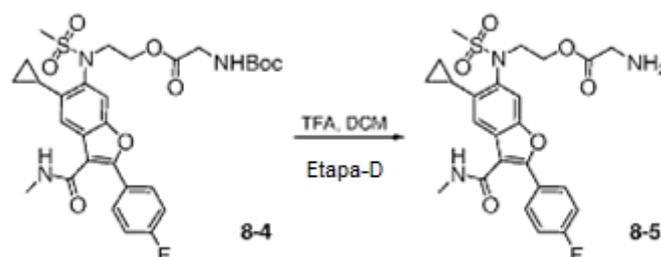
2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acetato de 2-(*N*-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)-metilsulfonamido)-etila (8-3).



[00560] A uma solução agitada de **1-12** (0,25 g, 0,62 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (0,25 g, 1,86 mmol) seguido por **8-3** (0,23 g, 0,82 mmol) e quantidade catalítica de TBAI a 80°C durante 10 h. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída

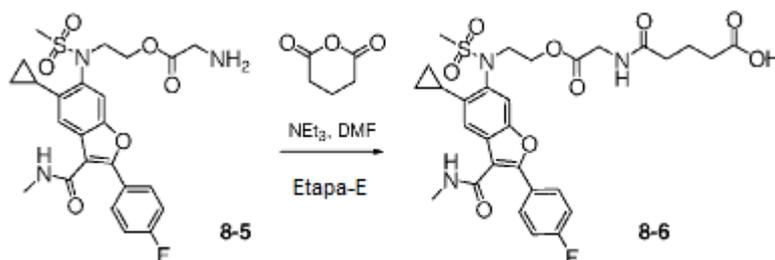
com EtOAc (40 ml) lavada com água (2 X 25 ml), salmoura (30 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **8-4** (0,26 g, 0,43 mmol, 50% de rendimento) como um sólido marrom.

2-aminoacetato de 2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)-metilsulfonamido)-etila (8-5).



[00561] A uma solução agitada de **8-4** (0,05 g, 0,08 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (1 ml) a 0°C e agitado à TA durante uma hora. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por lavagens com pentano e éter para proporcionar **8-5** (0,02 g, 0,05 mmol, 47% de rendimento) como um líquido gomoso. MS (ESI): m/z 503,8 (M+1)⁺.

Ácido 4-[(2-[(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino)-etoxicarbonilmetil]-carbamoil]-butírico(8-6).

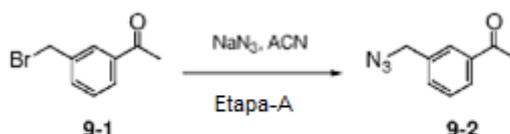


[00562] A uma solução agitada de **8-5** (0,025 g, 0,05 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionada trietilamina (0,03 ml, 0,25 mmol) seguido por diidro-piran-2,6-diona (0,014 g, 0,12 mmol) e quantidade catalítica de TBAI à TA durante 10 horas. A mistura de reação foi diluída com água

(15 ml) e extraída com EtOAc (3 X 20 ml), lavada com água (2 X 50 ml), salmoura (50 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por TLC preparativa para proporcionar **8-6** (5 mg, 0,008 mmol, 16% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 615,8 (M-1)⁻.

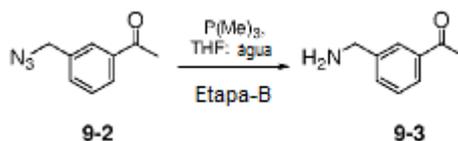
EXEMPLO 9

1-(3-(azidometil)fenil)etanona (9-2).



[00563] A uma solução agitada de 1-(3-(bromometil)fenil)etanona **9-1** (3 g, 14,08 mmols) em ACN (42 ml) foi adicionado azeto de sódio (1,38 g, 21,32 mmols) a 0°C. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante 10 horas sob atmosfera de nitrogênio. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi diluído com água (50 ml) e extraído com EtOAc (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 30 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 10% d EtOAc/éter pet. para proporcionar **9-2** (2,23 g, 13,09 mmol, 93% de rendimento) como um líquido incolor.

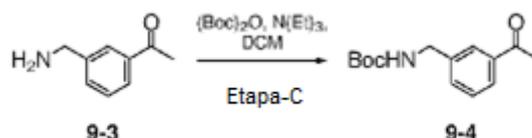
1-(3-(aminometil)-fenil)-etanona (9-3).



[00564] A uma solução agitada de **9-2** (2 g, 11,42 mmols) em THF:H₂O (20 ml) foi adicionado trimetilfosfina (57 ml, 57,15 mmols) a 0°C e a mistura de reação foi agitada à TA durante 10 horas. A mistura de reação foi diluída com água (60 ml), extraída com EtOAc (3 X 60 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura

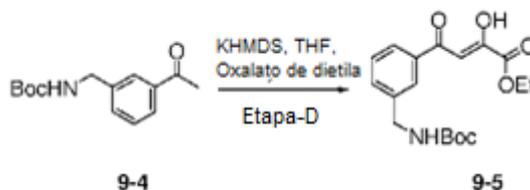
(2 X 30 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por lavagens com éter e pentano para proporcionar **9-3** (1,36 g, 9,14 mmols, 77% de rendimento) como um líquido espesso amarelo.

3-acetilbenzilcarbamato de *tert*-butila (**9-4**).



[00565] A uma solução agitada de **9-3** (0,3 g, 2,013 mmols) em DCM (10 ml) foi adicionado anidrido de Boc (0,5 ml, 2,19 mmols) e trietilamina (0,7 ml, 5,03 mmols) a 0°C e a agitação foi continuada à TA durante 20 horas. A mistura de reação foi arrefecida com água (30 ml) e extraída com DCM (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 40 ml), salmoura (30 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 12% de EtOAc/hexanos para proporcionar **9-4** (0,26 g, 1,06 mmol, 53% de rendimento) como um líquido amarelo espesso. MS (ESI): m/z 267,1 (M+18)⁺.

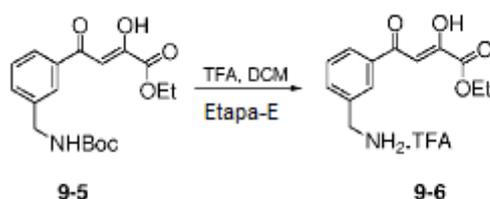
4-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)-metil)-fenil)-2-hidróxi-4-oxobut-2-enoato de 1(Z)-etila (**9-5**).



[00566] A uma solução agitada de **9-4** (0,6 g, 2,41 mmols) em THF (20 ml) foi adicionado KHMDS a -78°C, e a mistura de reação foi agitada a -78°C durante uma hora. Então, oxalato de dietila (0,49 ml, 3,61 mmols) foi adicionado à mistura de reação a -78°C e a mistura de reação foi aquecida até -60°C durante 30 min. A mistura de reação foi ar-

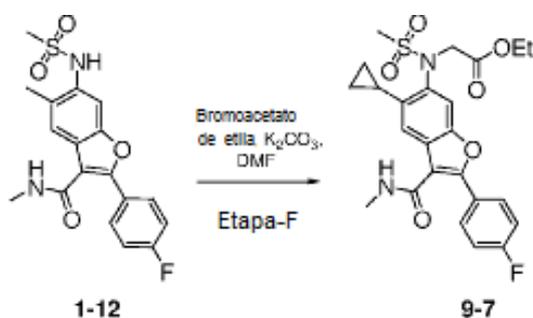
refecida com solução de cloreto de amônio, extraída em EtOAc (3 X 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 20 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash com o uso de sílica neutra (100 a 200 sílica) com 15% de EtOAc/hexanos para proporcionar **9-5** (0,55 g, 1,57 mmol, 65% de rendimento) como um sólido gomoso marrom. MS (ESI): m/z 348,1 (M-1)⁻.

Éster etílico de ácido 4-(3-aminometil-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-6).



[00567] A uma solução agitada de **9-5** (0,55 g, 1,57 mmol) em dioxano (20 ml) foi adicionado dioxano.HCl (10 ml) a 0°C e a agitação foi continuada à TA durante 6 h. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por lavagens com pentano para proporcionar **9-6** (0,3 g, 1,05 mmol, 66% de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI): m/z 250,3 (M+1)⁺.

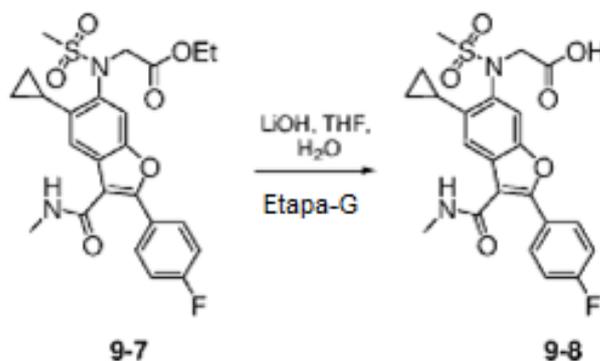
2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)-metilsulfonamido)acetato de etila (9-7).



[00568] A uma solução agitada de **1-12** (1 g, 2,48 mmols) em DMF (20 ml) foi adicionado carbonato de potássio (1,03 g, 7,46 mmols) seguido por bromoacetato de etila (500 mg, 2,99 mmols), quantidade ca-

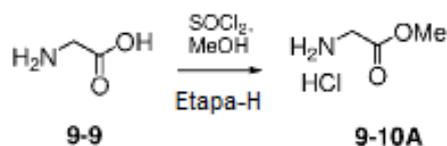
talítica de iodeto de tetrabutilamônio a 80°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (75 ml), lavada com água (2 X 50 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 2% de MeOH-DCM para proporcionar **9-7** (980 mg, 2 mmol, 80% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 489,1 [M+H]⁺.

Ácido **2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)-metil sulfonamida)acético (9-8).**



[00569] A uma solução agitada de **9-7** (980 mg, 2 mmols) em THF e água (10 ml; 4:1) foi adicionado LiOH (289 mg, 12 mmols) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 6 horas. Após a conclusão da reação (por TLC), os solventes evaporaram em evaporador giratório, o resíduo foi extraído com éter (15 ml). Então, a camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (10 ml) seguido por extração com EtOAc (3 X 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 15 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por lavagem com pentano para proporcionar **9-8** (900 mg, 1,96 mmol, 97% de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI): m/z 459,0 [M-H]⁺.

2-aminoacetato de metila (9-10A).



[00570] A uma solução agitada de ácido 2-aminoacético **8-1** (2 g, 26,64 mmols) em MeOH (20 ml) foi adicionado cloreto de tionila (5,8 ml, 79,92 mmols) a 0°C e agitado à TA durante 16 horas. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por lavagens com pentano/éter para proporcionar **9-10A** (2,7 g, 21,6 mmols, 81% de rendimento) como um sólido marrom.

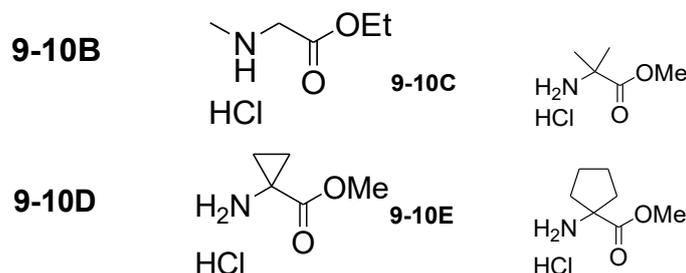
[00571] O procedimento acima (Etapa H) foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00572] Ácido metilamino-acético (1 g, 11,2 mmols) foi usado para preparar **9-10B** (3 g, quantitativo).

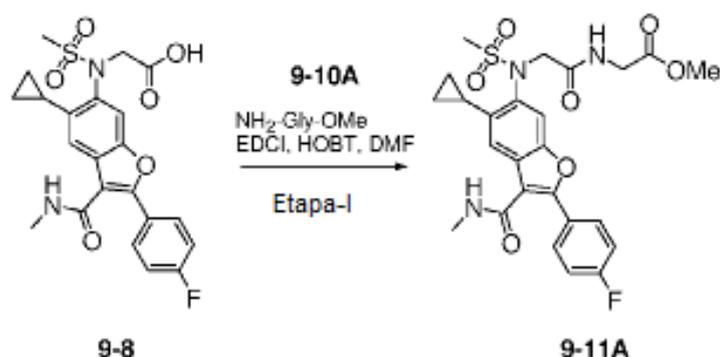
[00573] Ácido 2-amino-2-metil-propiónico (2 g, 29,12 mmols) foi usado para preparar **9-10C** (4 g, quantitativo).

[00574] Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (1 g, 9,89 mmols) foi usado para preparar **9-10D** (1,4 g, 94%).

[00575] Ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (1 g, 7,75 mmols) foi usado para preparar **9-10E** (1,4 g, 94%).



2-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il) metilsulfonamido)acetamido)acetato de metila (9-11A).



[00576] A uma solução agitada de **9-8** (0,2 g, 0,43 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado EDCI (0,17 g, 0,91 mmol), HOBT (0,06 g, 0,48 mmol), DIPEA (0,37 ml 2,17 mmols), seguido por adição de **9-10A** (0,08 g, 0,65 mmol) a 0°C. A reação foi agitada à TA durante 10 horas. A mistura de reação foi diluída com água fria (20 ml) e extraída com EtOAc (3 X 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 25 ml), salmoura (30 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 30% de EtOAc/hexanos para proporcionar **9-11A** (0,17 g, 0,32 mmol, 74% de rendimento) como um líquido espesso amarelo. MS (ESI): m/z 532,1 (M+1)⁺.

[00577] O procedimento acima (Etapa I) foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

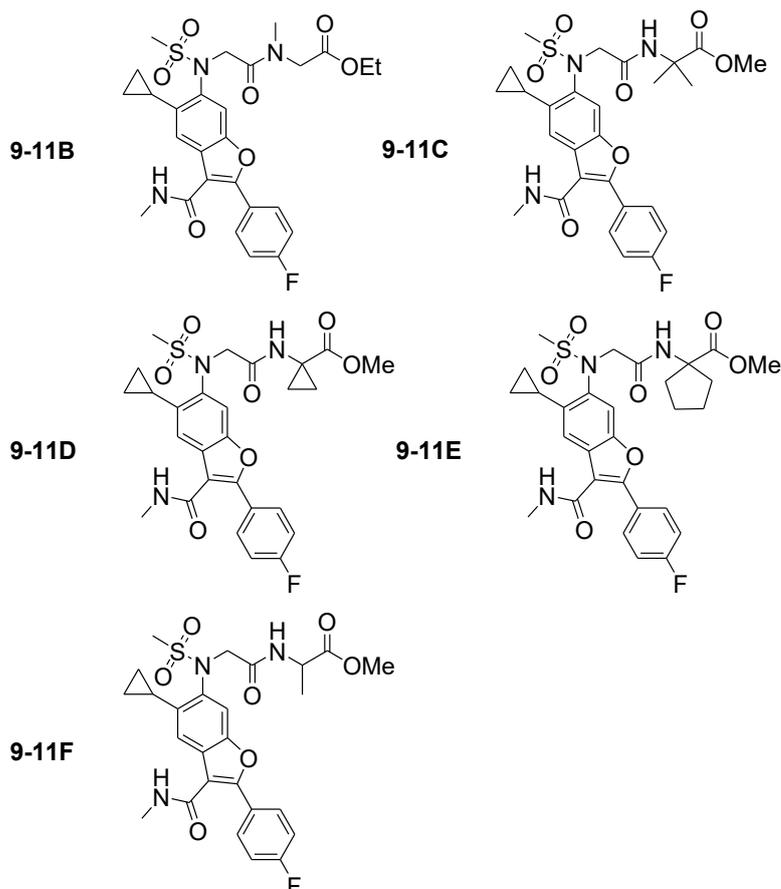
[00578] **9-10B** (63 mg, 0,54 mmol) foi usado para preparar **9-11B** (250 mg, 83%).

[00579] **9-10C** (0,2 g, 0,43 mmol) foi usado para preparar **9-11C** (0,14 g, 80%). MS (ESI): m/z 560,1 (M+1)⁺.

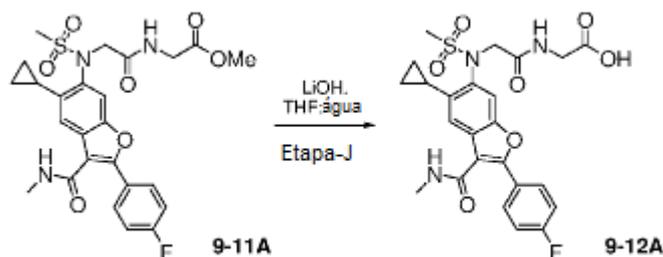
[00580] **9-10D** (150 mg, 0,33 mmol) foi usado para preparar **9-11D** (160 mg, 88%). MS (ESI): m/z 602,1 [M-1]⁺.

[00581] **9-10E** (150 mg, 0,33 mmol) foi usado para preparar **9-11E** (162 mg, 88%).

[00582] Cloridrato de éster metílico de ácido 2-amino-propiónico **9-10F** (200 mg, 0,43 mmol; Sigma Aldrich) foi usado para preparar **9-11F** (230 mg, 98%).



Ácido 2-(2-(*N*-(5-ciclopil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metil sulfonamido)acetamido)acético (9-12A).



[00583] A uma solução agitada de **9-11A** (0,24 g, 0,45 mmol) em THF e água (10 ml; 4:1) foi adicionado LiOH (0,04 g, 1,80 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante duas horas. Após a conclusão da reação (TLC), os solventes evaporaram em evaporador giratório, o resíduo foi extraído com éter (50 ml). Então, a camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (10 ml) seguido por extração com EtOAc (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com sal-

moura (2 X 30 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por lavagem com pentano para proporcionar **9-12A** (0,107 g, 0,20 mmol, 65% de rendimento) como um líquido gomoso. MS (ESI): m/z 516,0 (M-1)⁻.

[00584] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

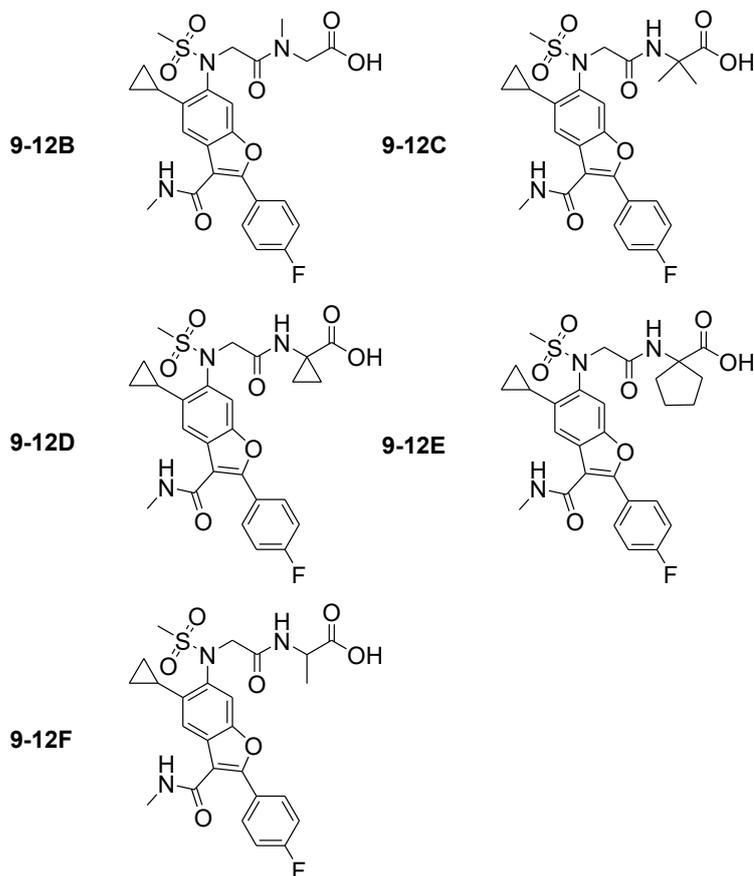
[00585] **9-11B** (95 mg, 0,16 mmol) foi usado para preparar **9-12B** (60 mg, 66%). MS (ESI): m/z 530,0 (M-1)⁻.

[00586] **9-11C** (0,17 g, 0,32 mmol) foi usado para preparar **9-12C** (0,12 g, 88%). MS (ESI): m/z 544,1 (M-1)⁻.

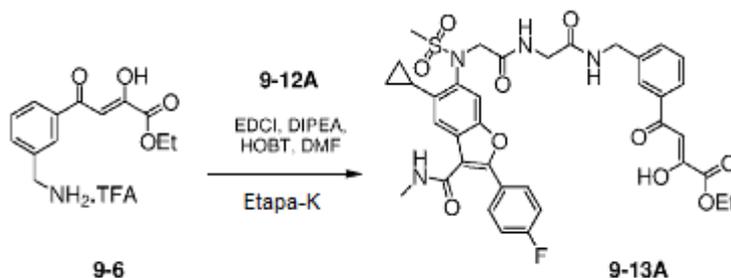
[00587] **9-11D** (150 mg, 0,2 mmol) foi usado para preparar **9-12D** (110 mg, 78%). MS (ESI): m/z 542,0 [M-1]⁻.

[00588] **9-11E** (160 mg, 0,27 mmol) foi usado para preparar **9-12E** (113 mg, 72%).

[00589] **9-11F** (190 mg, 0,39 mmol) foi usado para preparar **9-12F** (134 mg, 73%). MS (ESI): m/z 529,9 [M-1]⁻.



Éster etílico de ácido 4-(3-{[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-acetilamino]-metil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13A).



[00590] A uma solução agitada de **9-6** (0,15 g, 0,43 mmol) em DMF (8 ml) foi adicionado EDCI (0,16 g, 0,61 mmol), HOBT (0,043 g, 0,32 mmol) e DIPEA (0,25 ml, 1,45 mmol), seguido por adição de **9-12A** (0,12 g, 0,43 mmol) a 0°C, e a reação foi continuada à TA durante 12 h. A mistura de reação foi diluída com água fria (20 ml) e extraída com EtOAc (3 X 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 25 ml), salmoura (30 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 60% de EtOAc/hexanos para proporcionar **9-13A** (0,23 g, bruto) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 749,6 (M+1)⁺.

[00591] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00592] **Éster etílico de ácido 4-[3-{[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetil)-metil-amino]-acetilamino}-metil}-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13B):** **9-12B** (130 mg, 0,24 mmol) foi usado para preparar **9-13B** (150 mg, bruto). MS (ESI): m/z 761,0 (M-1)⁻.

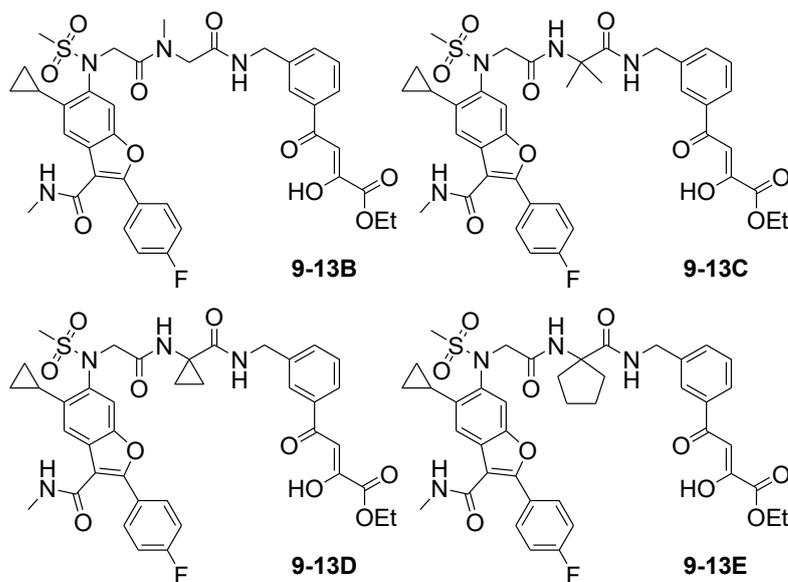
[00593] **Éster etílico de ácido 4-(3-{[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-2-metil-propionilamino]-metil}-fenil)-2-hidróxi-**

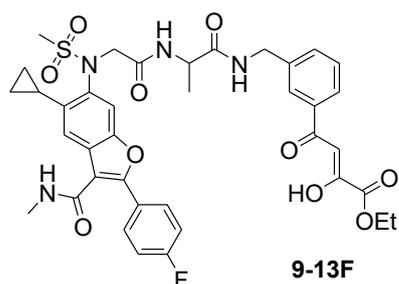
4-oxo-but-2-enoico (9-13C): **9-12C** (0,13 g, 0,238 mmol) foi usado para preparar **9-13C** (0,12 g, bruto). MS (ESI): m/z 775,2 (M+1)⁺.

[00594] **Éster etílico de ácido 4-[3-({[1-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-ciclopropanocarbonil]-amino}-metil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13D):** **9-12D** (90 mg, 0,16 mmol) foi usado para preparar **9-13D** (152 mg, 83%). MS (ESI): m/z 775,4 [M+1]⁺.

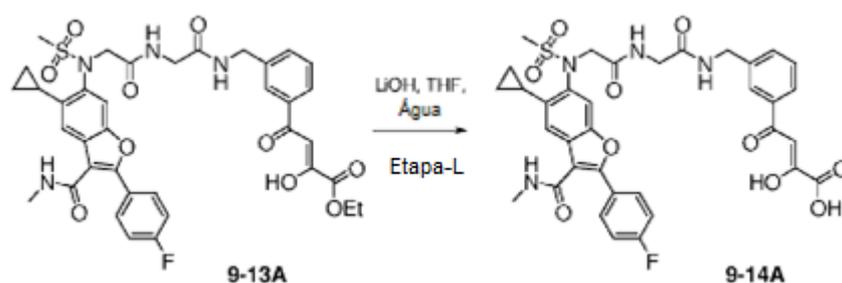
[00595] **Éster etílico de ácido 4-[3-({[1-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-ciclopentanocarbonil]-amino}-metil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13E):** **9-12E** (80 mg, 0,14 mmol) foi usado para preparar **9-13E** (150 mg, 84%). MS (ESI): m/z 801,3 [M-1]⁻.

[00596] **Éster etílico de ácido 4-(3-{[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-propionilamino]-metil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13F):** **9-12F** (120 mg, 0,23 mmol) foi usado para preparar **9-13F** (164 mg, 94%). MS (ESI): m/z 761,3 [M-1]⁻.





[00597] **Ácido** 4-(3-([2-(2-([5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino)-acetilamino)-acetilamino]-metil)-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (**9-14A**).



[00598] A uma solução agitada de **9-13A** (0,1 g, 0,13 mmol) em THF e água (10 ml; 4:1) foi adicionado LiOH (0,01 g, 0,53 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante duas horas. Após a conclusão da reação (TLC), os solventes evaporaram em evaporador giratório, o resíduo foi extraído com éter (15 ml). Então, a camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (10 ml) seguido por extração com EtOAc (3 X 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 15 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por lavagem com pentano e HPLC preparativa para proporcionar **9-14A** (0,017 g, 0,02 mmol, 17% de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI): m/z 718,8 (M-1)⁻.

[00599] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00600] **Ácido** 4-[3-({2-[(2-([5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino)-acetil)-metil-amino]-acetilamino)-metil)-fenil]-2-hidróxi-4-oxo-but-2-

enoico (9-14B): 9-13B (150 mg, 0,19 mmol) foi usado para preparar **9-14B** (5 mg, 2,8%). MS (ESI): m/z 732,9 (M-1)⁻.

[00601] **Ácido 4-(3-{[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-**

acetilamino)-2-metil-propionilamino]-metil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-

but-2-enoico (9-14C): 9-13C (0,13 g, 0,16 mmol) foi usado para preparar **9-14C** (0,035 g, 36%). MS (ESI): m/z 749,2 (M+1)⁺.

[00602] **Ácido 4-[3-({[1-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-**

acetilamino)-ciclopropanocarbonil]-amino}-metil)-fenil]-2-hidróxi-

4-oxo-but-2-enoico (9-14D): 9-13D (150 mg, 0,19 mmol) foi usado para preparar **9-14D** (35 mg, 20%). MS (ESI): m/z 745,9 [M-1]⁻.

[00603] **Ácido 4-[3-({[1-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-**

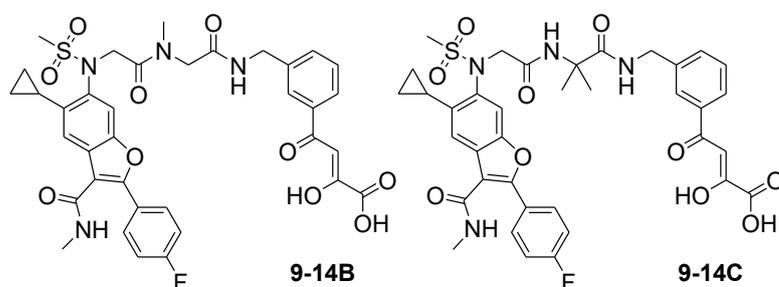
acetilamino)-ciclopentanocarbonil]-amino}-metil)-fenil]-2-hidróxi-

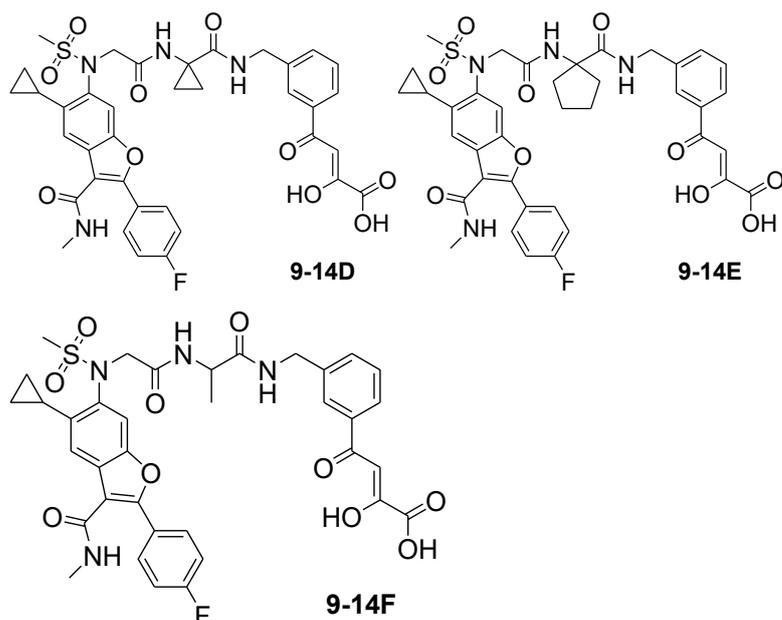
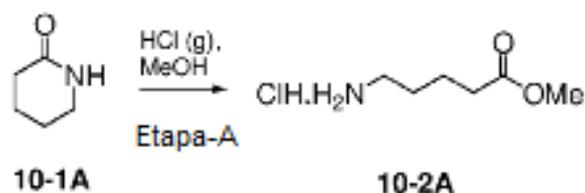
4-oxo-but-2-enoico (9-14E): 9-13E (150 mg, 0,19 mmol) foi usado para preparar **9-14E** (30 mg, 22%). MS (ESI): m/z 774,8 [M+1]⁺.

[00604] **Ácido 4-(3-{[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-**

acetilamino)-propionilamino]-metil}-fenil)-2-hidróxi-4-oxo-but-2-

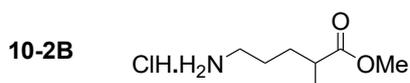
enoico (9-14F): 9-13F (80 mg, 0,1 mmol) foi usado para preparar **9-14F** (3 mg, 3,8%). MS (ESI): m/z 732,8 [M-1]⁻.



**EXEMPLO 10****Cloridrato de 5-aminopentanoato de metila (10-2A).**

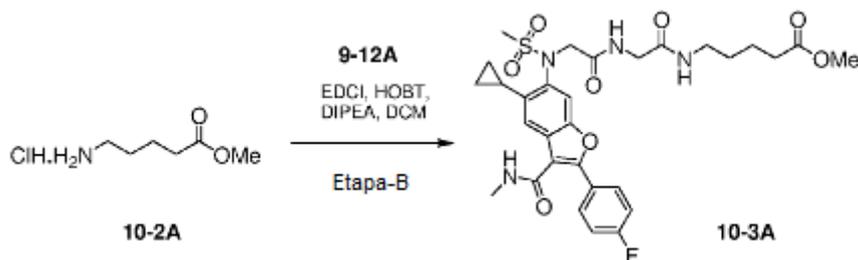
[00605] A uma solução agitada de piperidin-2-ona **10-1A** (500 mg, 5,05 mmols) em MeOH (10 ml) gás HCl foi passado. A mistura de reação foi agitada à TA durante 4 h sob atmosfera de N₂. Então, a mistura de reação foi aquecida até 55°C e a agitação foi continuada durante 16 horas. Os solventes de reação foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi lavado com éter dietílico para proporcionar **10-2A** (608 mg, 129,57 mmols, 72% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

[00606] A Etapa A acima foi adaptada com o uso de 3-metilpiperidin-2-ona **10-1B** (250 mg, 2,2 mmols) para preparar **10-2B** (300 mg, 80%).



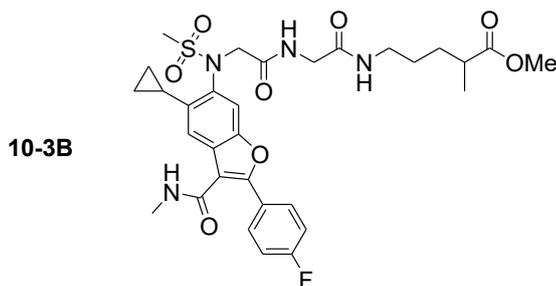
[00607] **Éster metílico de ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-**

fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-acetilamino]-pentanoico (10-3A).

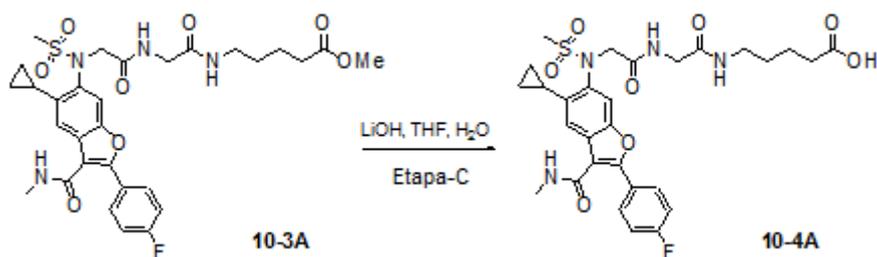


[00608] A uma solução de **9-12A** (125 mg, 0,24 mmol) em DMF (4 ml) foi adicionado HOBT (48 mg, 0,36 mmol), DIPEA (0,15 ml, 0,84 mmols) e EDC.HCl (100 mg, 0,53 mmol) a 0°C. Após 15 minutos, **10-2A** (51 mg, 0,26 mmol) foi adicionado a 0°C e a reação foi continuada sob agitação à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura foi vertida em água fria (10 ml), extraída com EtOAc (25 ml). A camada orgânica foi lavada com água (20 ml), salmoura (10 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (100 a 200) de sílica para proporcionar **10-3A** (110 mg, 72% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 632,0 [M+1]⁺.

[00609] Éster metílico de ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-acetilamino]-2-metil-pentanoico (**10-3B**). A Etapa B acima foi adaptada com o uso de **10-2B** (27 mg, 0,17 mmol) para preparar **10-3B** (70 mg, 95,4%). MS (ESI): m/z 644,9 [M+1]⁺.

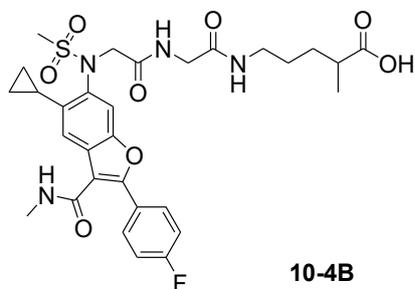


Ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-acetilamino]-

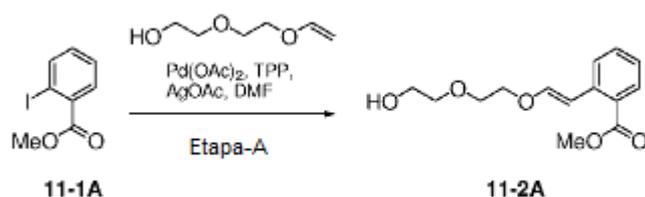
pentanoico (10-4A).

[00610] A uma solução agitada de **10-3A** (100 mg, 1,59 mmol) em THF (4 ml) e água (1 ml) foi adicionado LiOH (229 mg, 9,54 mmols) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação (TLC), os solventes foram concentrados sob pressão reduzida, o resíduo foi extraído com éter (10 ml). A camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (1 ml) seguido por extração com EtOAc (3 X 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 10 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por lavagens com pentano para proporcionar **10-4A** (22 mg, 0,035 mmol, 22,6% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 616,8 [M+1]⁺.

[00611] **Ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-acetilamino)-acetilamino]-2-metil-pentanoico (10-4B)**. A Etapa C acima foi adaptada com o uso de **10-3B** (60 mg, 0,09 mmol) para preparar **10-4B** (45 mg, 78% de rendimento). MS (ESI): m/z 629,5 [M+1]⁺.

**EXEMPLO 11**

2-(2-(2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)vinil)benzoato de (E)-metila (11-2A).

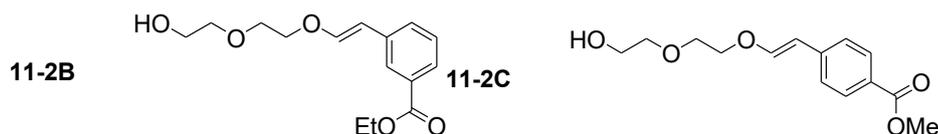


[00612] A uma solução agitada de 2-(2-(2-vinilóxi)etóxi)etanol (2,03 g, 15,33 mmols; Sigma-Aldrich) em DMF, acetato de prata foi adicionado à TA. Após 5 min, **11-1A** (800 mg, 3,06 mmols) e trifenilfosfina (80 mg, 0,30 mmol) foram adicionados à mistura de reação que foi, então, desgaseificada com N₂ durante 15 minutos. O acetato de paládio (38,62 mg, 0,0575) foi adicionado e a mistura foi aquecida até 70°C durante 16 horas. Após a conclusão da reação, a mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para proporcionar **11-3A** (0,365 g, 1,37 mmol, 45% de rendimento) como um líquido espesso marrom. MS (ESI): m/z 267,17 [M+1]⁺.

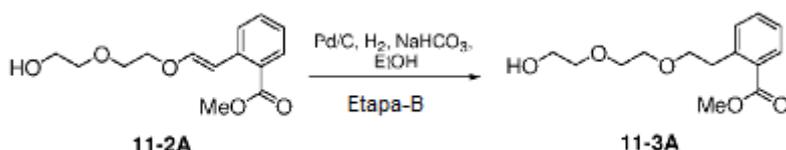
[00613] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00614] Éster etílico de ácido 3-iodo-benzoico **11-1B** (800 mg, 2,89 mmol) foi usado para preparar **11-2B** (700 mg, 86%). MS (ESI): m/z 281,28 [M+1]⁺.

[00615] Éster metílico de ácido 4-iodo-benzoico **11-1C** (800 mg, 3,06 mmol) foi usado para preparar **11-2C** (350 mg, 43%). MS (ESI): m/z 267,14 [M+1]⁺.



[00616] **2-(2-(2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-etil)benzoato de metila (11-3A).**

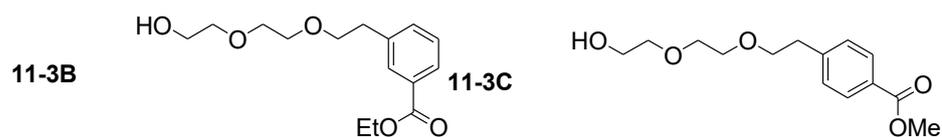


[00617] A uma solução agitada de **11-2A** (0,36 g, 1,37 mmol) em etanol foi adicionado Pd em carbono (0,036 mg, 10% p/p) à TA durante 4 h sob atmosfera de hidrogênio (balão). Após a conclusão da reação, a mistura foi filtrada através de filtro de celite e lavada com EtO-Ac. A camada orgânica combinada foi secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna para obter **11-3A** (0,32 g, 1,19 mmol, 86% de rendimento) como um líquido espesso marrom escuro. MS (ESI): m/z 269,22 [M+1]⁺.

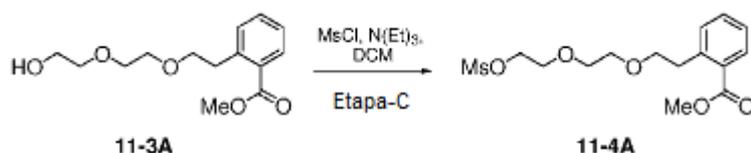
[00618] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00619] **11-2B** (700 mg, 2,5 mmols) foi usado para preparar **11-3B** (563 mg, 80%). MS (ESI): m/z 283,19 [M+1]⁺.

[00620] **11-2B** (200 mg, 0,75 mmol) foi usado para preparar **11-3B** (190 mg, 84%). MS (ESI): m/z 269,18 [M+1]⁺.



[00621] **Éster metílico de ácido 2-{2-[2-(2-metanossulfonilóxi-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-4A).**



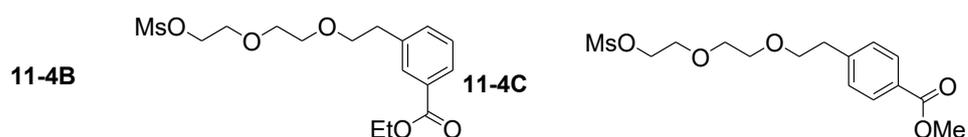
[00622] A uma solução agitada de **11-3A** (308 mg, 1,15 mmol) em DCM foi adicionada trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmols) a 0°C. Após 5 min, cloreto de mesila (0,13 ml, 1,73 mmol) foi adicionado à mistura de reação à mesma temperatura. Permitiu-se que a mistura agitasse à TA durante duas horas. Então, a mistura foi diluída com água, extraída

com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com Na_2SO_4 e concentrada para obter o composto bruto. Isso foi purificado por cromatografia em coluna para proporcionar **11-4A** (338 mg, 0,98 mmol, 85% de rendimento) como um líquido incolor. MS (ESI): m/z 347,26 $[\text{M}+1]^+$.

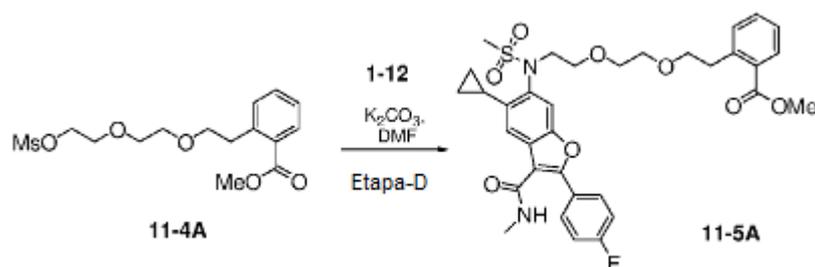
[00623] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00624] **11-3B** (415 mg, 1,47 mmol) foi usado para preparar **11-4B** (420 mg, 84%).

[00625] **11-3C** (190 mg, 0,71 mmol) foi usado para preparar **11-4C** (230 mg, 93,8%). MS (ESI): m/z 347,1 $[\text{M}+1]^+$.



[00626] Éster metílico de ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (**11-5A**).



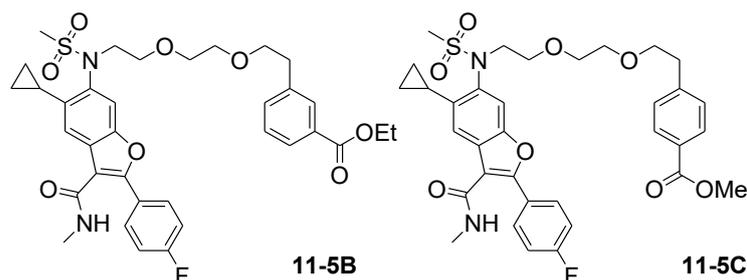
[00627] A uma solução agitada de **[1-12]** (160 mg, 0,39 mmol) em DMF, carbonato de potássio (109 mg, 0,76 mmol) foi adicionado à TA. Após 5 min, **11-4A** (165 mg, 0,47 mmol), quantidade catalítica de TBAI foram adicionados à reação e aquecidos até 70°C. A reação foi mantida a 70 a 75°C durante 16 horas. Após a conclusão da reação indicada por TLC, a mistura foi diluída com água fria, extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada com Na_2SO_4 e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para obter **11-5A** (132 mg, 0,2 mmol, 50,9% de rendimento)

como um semissólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 653,41 [M+1]⁺.

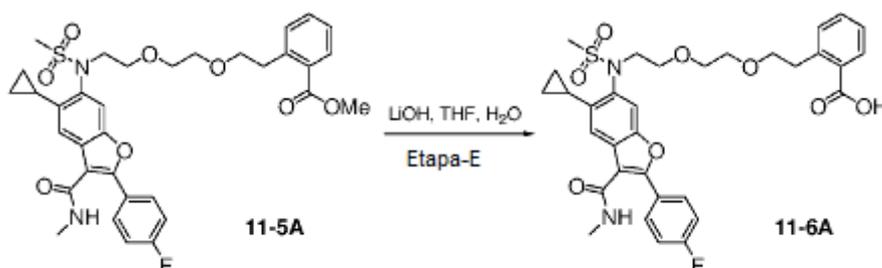
[00628] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00629] **Éster etílico de ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-5B):** **11-4B** (253 mg, 0,744 mmol) foi usado para preparar **11-5B** (168 mg, 39%). MS (ESI): m/z 667,34 [M+1]⁺.

[00630] **Éster metílico de ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-5C):** **11-4C** (225 mg, 0,56 mmol) foi usado para preparar **11-5C** (145 mg, 40%). MS (ESI): m/z 653,37 [M+1]⁺.



[00631] **Ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-6A).**



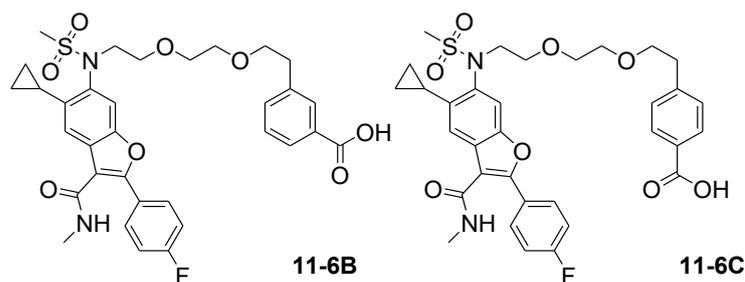
[00632] A uma solução agitada de **11-5A** (100 mg, 0,15 mmol) em THF e água (4 ml, 4:1) foi adicionado LiOH (21 mg, 0,9 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 16 h. Após a conclusão da rea-

ção (TLC), os solventes foram evaporados em evaporador giratório. O resíduo bruto foi extraído com éter (2 X 20 ml). A camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (10 ml), então, extraída com EtOAc (3 X 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por lavagens com éter dietílico e pentano para proporcionar **11-6A** (32 mg, 0,05 mmol, 33% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): m/z 639,39 [M+1]⁺.

[00633] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

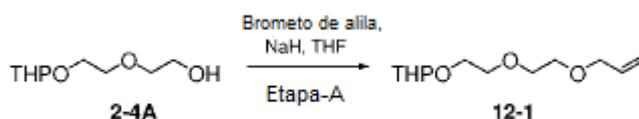
[00634] **Ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-6B):11-5B** (60 mg, 0,09 mmol) foi usado para preparar **11-6B** (17 mg, 29%). MS (ESI): m/z 639,3 [M+1]⁺.

[00635] **Ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etil}-benzoico (11-6C): 11-5C** (100 mg, 0,15 mmol) foi usado para preparar **11-6C** (25 mg, 25%). MS (ESI): m/z 639,3 [M+1]⁺.



EXEMPLO 12

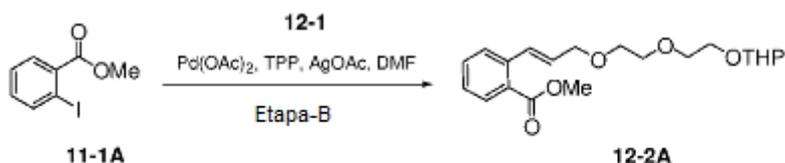
[00636] **2-(2-(2-(alilóxi)-etóxi)-etóxi)tetra-hidro-2H-pirano (12-1).**



[00637] A uma suspensão agitada de NaH em THF (80 ml) foi adicionada uma solução de **2-4A** (8 g, 42 mmols) em THF (20 ml) a 0°C e a mistura foi agitada à TA durante 30 min. Então, a mistura foi resfria-

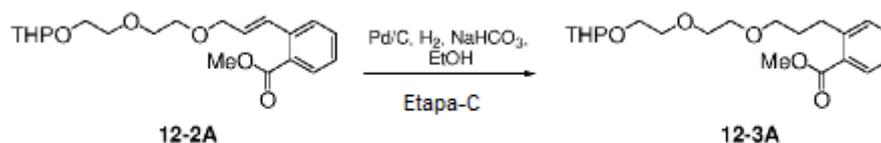
da a 0°C, foi adicionado brometo de alila (5,6 g, 44 mmols) e se permitiu sua agitação à TA durante 16 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi arrefecida com água fria e extraída com EtOAc (3 X 100 ml). A camada orgânica foi lavada com água (80 ml), salmoura (80 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **12-1** (9 g, 39 mmol, 92% de rendimento) como um líquido amarelo pálido.

[00638] **2-(3-(2-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-etóxi)-etóxi)-prop-1-enil)benzoato de (E)-metila (12-2A).**



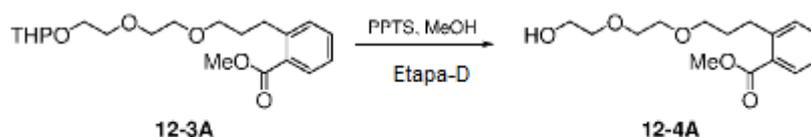
[00639] A uma solução agitada de 2-iodobenzoato de metila **11-1A** (1 g, 3,8 mmols) em DMF (8 ml) foi adicionado **12-1** (2,2 g, 11,4 mmols), trifetilfosfina e acetato de prata (639 mg, 3,8 mmols) à TA. A mistura de reação foi desgaseificada durante 15 min com argônio, acetato de paládio (128 mg, 0,19 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida até 80°C durante 18 horas. A mistura de reação foi filtrada através de um filtro de celite, lavado com EtOAc inteiramente. O filtrado lavado com água e salmoura, secado com Na₂SO₄ e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 20% de EtOAc/éter pet. para proporcionar **12-4A** (300 mg, 0,82 mmol, 23% de rendimento) como um líquido amarelo. MS (ESI): m/z 364,0 (M+1)⁺.

[00640] **2-(3-(2-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-etóxi)-propil)benzoato de metila (12-3A).**



[00641] A uma solução de **12-2A** (300 mg, 0,82 mmol) em EtOH (5 ml) foi adicionado 10% de Pd/C (90 mg) e agitado à TA durante 3 h sob atmosfera de H₂. A mistura de reação foi filtrada em um leito de Celite e lavada com 10% de MeOH-EtOAc. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida para obter **12-3A** (300 mg, 0,81 mmol, rendimento quantitativo).

[00642] **2-(3-(2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-propil)benzoato de metila (12-4A).**



[00643] A uma solução de **12-3A** (300 mg, 0,81 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado PPTS (41 mg, 0,16 mmol) e agitado a 0°C até TA durante 16 horas. A mistura de reação foi destilada e diluída com excesso (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna CombiFlash® (Teledyne Isco) (40% de EtOAc em hexano) para proporcionar **12-4A** (160 mg, 0,56 mmol, 69% de rendimento). MS (ESI): m/z 305,2 (M+23)⁺.

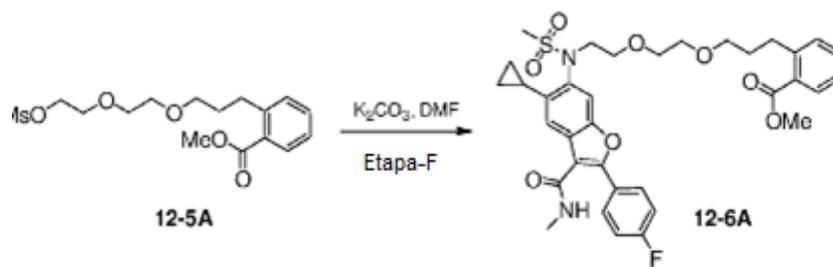
[00644] **Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(2-metanossulfonilóxi-etóxi)-etóxi]-propil}-benzoico(12-5A).**



[00645] Cloreto de metanossulfonila (0,07 ml, 0,85 mmol) a 0°C foi

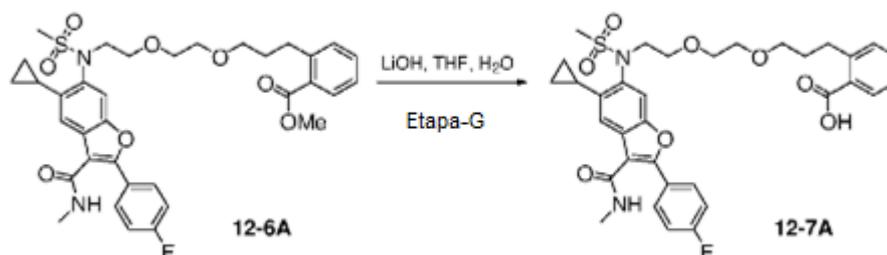
adicionado a uma solução de **12-4A** (160 mg, 410,56 mmol) em DCM (5 ml) e trietilamina (0,13 ml, 0,9 mmol) e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (50 ml) e lavada com água (50 ml) e salmoura (20 ml) e secada com Na₂SO₄. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter **12-5A** (130 mg, 0,34 mmol, 61% de rendimento) como um líquido amarelo. MS (ESI): m/z 375,0 (M+1)⁺.

[00646] **Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-propil}-benzoico (12-6A).**



[00647] A uma solução de **1-12** (116 mg, 0,28 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (120 mg, 0,86 mmol) seguido por **12-7A** (130 mg, 0,34 mmol), quantidade catalítica de TBAI, então, agitado a 70°C durante 16 h. A reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia em coluna combiflash (30% de EtOAc em hexano) para proporcionar **12-6A** (129 mg, 0,19 mmol, 69% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 666,7 (M+1)⁺.

[00648] **Ácido 2-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-propil}-benzoico (12-7A).**

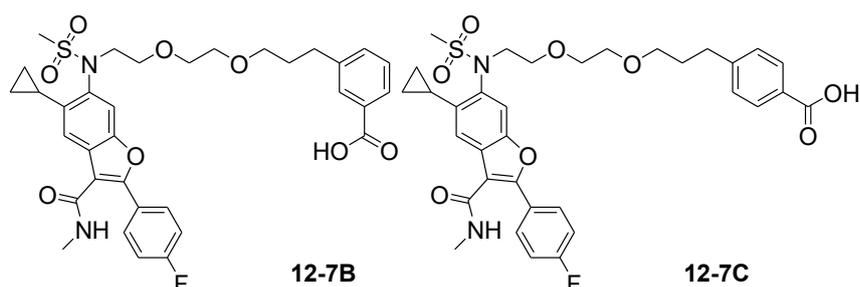


[00649] A uma solução de **12-6A** (80 mg, 0,12 mmol) em THF, MeOH e água (4:1:1) foi adicionado LiOH (15 mg, 0,6 mmol) e agitado à TA durante 16 horas. Após a conclusão conforme indicado por TLC, a mistura de reação foi neutralizada com 1N de HCl e, então, extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada. O composto bruto foi purificado usando-se lavagens de pentano para proporcionar **12-7A** (25 mg, 0,038 mmol, 32% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 653,4 (M+1)⁺.

[00650] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

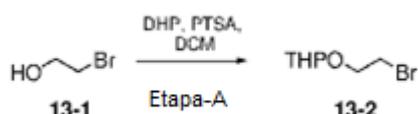
[00651] **Ácido 3-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-propil}-benzoico (12-7B)**: 3-iodobenzoato de etila **11-1B** foi substituído por 2-iodobenzoato de metila **11-1A** na Etapa A, com modificação apropriada de etapas subsequentes, para preparar **12-7B**. MS (ESI): m/z 653,4 (M+1)⁺.

[00652] **Ácido 4-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-propil}-benzoico (12-7C)**: 4-iodobenzoato de metila **11-1C** foi substituído por 2-iodobenzoato de metila **11-1A** na Etapa A, com modificação apropriada de etapas subsequentes, para preparar **12-7C**. MS (ESI): m/z 653,4 (M+1)⁺.



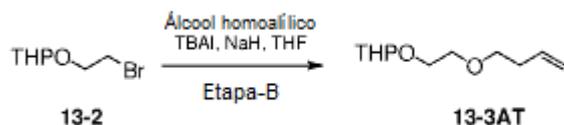
EXEMPLO 13

(2-bromoetóxi)tetra-hidro-2H-pirano (13-2).



[00653] A uma solução de 2-bromoetanol **13-1** (5 g, 40 mmols) em DCM (250 ml) foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (760 mg, 4 mmols) seguido por diidropirano (4,3 ml, 48 mmols) a 0°C e agitado à TA durante 5 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (10 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida a 25°C. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (5% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **13-2** (5 g, 24 mmol, 60% de rendimento) como um líquido de cor amarela pálida.

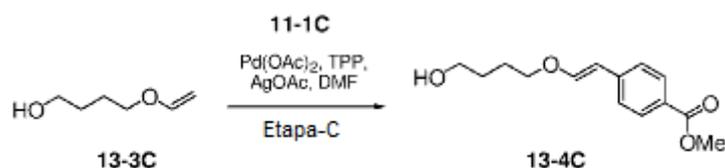
2-(2-(but-3-enilóxi)-etóxi)tetra-hidro-2H-pirano (13-3AT).



[00654] A uma solução de NaH (885 mg, 24 mmols) em THF (50 ml) foi adicionado **13-2** (5 g, 24 mmols) a 0°C e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi novamente resfriada a 0°C, álcool homoalílico (1,9 ml, 22,8 mmols) foi adicionado e agitado à TA durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida com água fria e diluída com EtOAc (50 ml) lavada com água (50 ml), salmoura (10 ml) secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (5% de EtOAc

em hexanos) para proporcionar **13-3AT** (1,5 g, 7,5 mmol, 31% de rendimento) como um líquido de cor amarela pálida.

4-(2-(4-hidroxi-butóxi)vinil)benzoato de (*E*)-metila (**13-5C**).



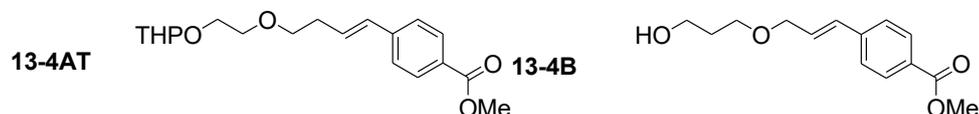
[00655] A uma solução de éster metílico de ácido 4-iodo-benzoico **11-1C** (1,2 g, 4,5 mmols) em DMF (5 ml) foi adicionado 4-vinilóxi-butan-1-ol **13-3C** (2,65 g, 22,9 mmols; TCl), Ag(OAc)₂ (751 mg, 4,5 mmols) e TPP (117 mg, 0,45 mmol) sequencialmente e desgaseificado durante 15 min, seguido por adição de Pd(OAc)₂ (100 mg, 0,14 mmol) e novamente desgaseificado durante 5 min e agitado a 70°C durante 16 horas. A reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (200 ml), lavada com água (200 ml), salmoura (50 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel (100 a 200 sílica) com o uso de 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **13-4C** (520 mg, 2,08 mmols, 43% de rendimento) como um líquido espesso marrom. MS (ESI): m/z 251,2 [M+1]⁺.

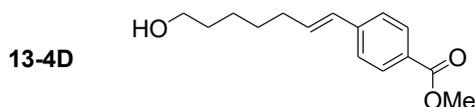
[00656] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00657] **13-3A** (783 mg, 3 mmols) foi usado para preparar **13-4A** (600 mg, 46%). MS (ESI): m/z 357,3 (M+1)⁺.

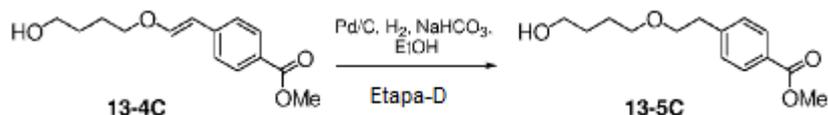
[00658] 3-alilóxi-propan-1-ol **13-3B** (1,7 g, 14,65 mmols) foi usado para preparar **13-4B** (300 mg, 39%). MS (ESI): m/z 251,2 [M+1]⁺.

[00659] Hept-6-en-1-ol **13-3D** (1 g, 8,77 mmol) foi usado para preparar **13-4D** (800 mg, 80%). MS (ESI): m/z = 249,2 [M+H]⁺.





4-(2-(4-hidroxi-butóxi)-etil)benzoato de metila (13-5C).



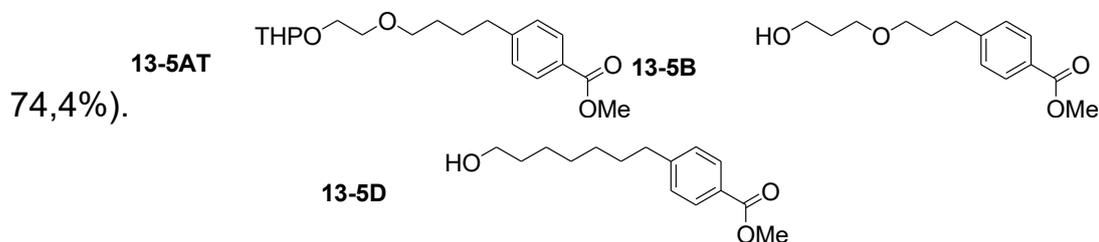
[00660] A uma solução **13-4C** (520 mg, 2,08 mmols) em etanol (5 ml) foi adicionado 20% de Pd(OH)₂/C (30 mg) e agitado à TA durante 3 horas sob atmosfera de H₂. A mistura de reação foi filtrada em leito de celite e lavada com 10% de MeOH-EtOAc. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, o composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **13-5C** (400 mg, 1,58 mmol, 76% de rendimento). MS (ESI): m/z 253,0 (M+1)⁺.

[00661] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

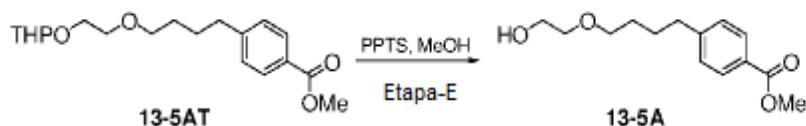
[00662] **13-4A** (600 mg, 1,79 mmol) foi usado para preparar **13-5A** (530 mg, 87%).

[00663] **13-4B** (300 mg, 1,2 mmol) foi usado para preparar **13-5B** (160 mg, 52%). MS (ESI): m/z 253,2 (M+1)⁺.

[00664] **13-4D** (800 mg, 3,22 mmols) foi usado para preparar **13-5D** (600 mg,

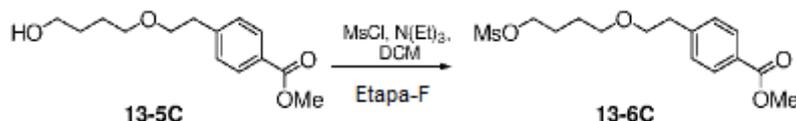


4-(3-(2-hidroxi-etóxi)butil)benzoato de metila (13-5A).



[00665] A uma solução de **13-5AT** (530 mg, 1,5 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado PPTS (79 mg, 0,3 mmol) e agitado a 0°C até TA durante 16 horas. A mistura de reação foi destilada e diluída com EtOAc em excesso (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna combiflash (18% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **13-5A** (250 mg, 0,99 mmol, 66% de rendimento). MS (ESI): m/z 253,2 (M+1)⁺.

4-(2-(4-(metilsulfonilóxi)butóxi)-etil)benzoato de metila (**13-6C**).



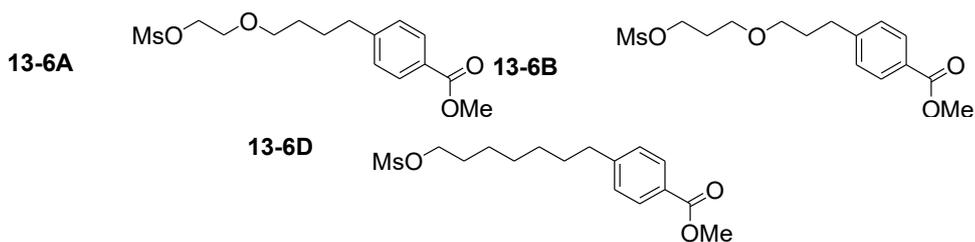
[00666] Cloreto de metanossulfonila (0,15 ml, 1,90 mmol) a 0°C foi adicionado a uma solução de **13-5C** (400 mg, 1,58 mmol) em DCM (5 ml) e trietilamina (0,53 ml, 3,79 mmsol) e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (50 ml) e lavada com água (50 ml), salmoura (20 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **13-6C** (400 mg, 1,21 mmol, 75% de rendimento) como um líquido incolor. MS (ESI): m/z 331,3 (M+1)⁺.

[00667] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

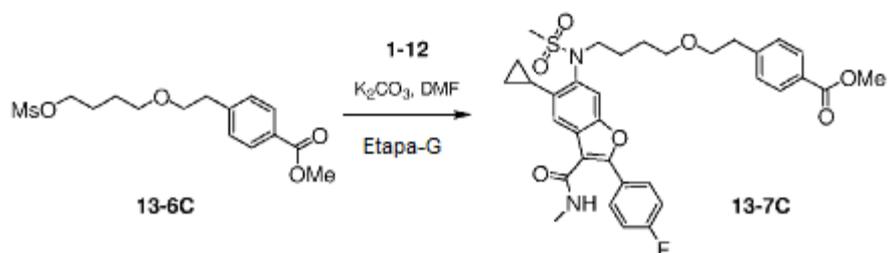
[00668] **13-5A** (250 mg, 0,99 mmol) foi usado para preparar **13-6A** (300 mg, 93%). MS (ESI): m/z 331,2 (M+1)⁺.

[00669] **13-5B** (160 mg, 0,63 mmol) foi usado para preparar **13-6B** (165 mg, 78%). MS (ESI): m/z 331,2 (M+1)⁺.

13-5D (600 mg, 2,4 mmol) foi usado para preparar **13-6D** (700 mg, 93,3%). Confirmado por RMN de ¹H.



Éster metílico de ácido 4-[2-(4-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-butóxi)-etil]-benzoico (13-7C).



[00670] A uma solução agitada de **1-12** (304 mg, 0,75 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (313 mg, 2,27 mmols) seguido por **13-6C** (300 mg, 0,91 mmol), quantidade catalítica de TBAI, então, agitado a 70°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (25 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **13-7C** (280 mg, 0,44 mmol, 59% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 637,4 (M+1)⁺.

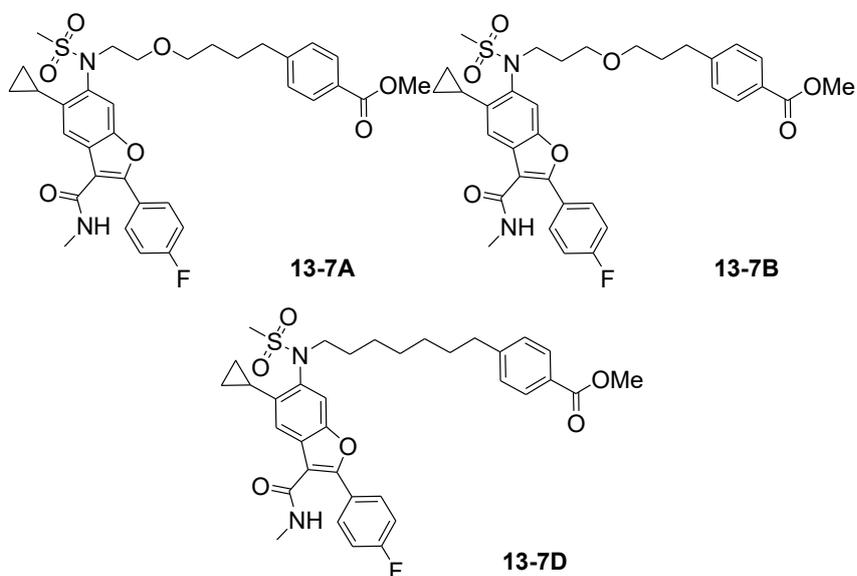
[00671] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00672] **Éster metílico de ácido 4-[4-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-butil]-benzoico (13-7A):** **13-6A** (197 mg, 0,59 mmol) foi usado para preparar **13-7A** (130 mg, 34%). MS (ESI): m/z 637,3 (M+1)⁺.

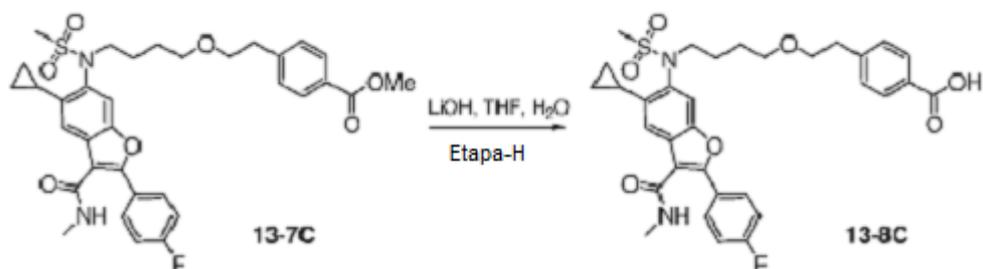
[00673] **Éster metílico de ácido 4-[3-(3-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-**

propóxi)-propil]-benzoico (13-7B): **13-6B** (160 mg, 0,48 mmol) foi usado para preparar **13-7B** (130 mg, 42%). MS (ESI): m/z 637,0 (M+1)⁺.

[00674] **Éster metílico de ácido 4-(7-[[5-ciclopropil-2-(4-flúorofenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-heptil)-benzoico (13-7D):** **13-6D** (195 mg, 0,62 mmol) foi usado para preparar **13-7D** (110 mg, 28%). MS (ESI): m/z 635,6 (M+1)⁺.



[00675] **Ácido 4-(2-(4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)-metilsulfonamido)butóxi)-etil)benzoico (13-8C).**



[00676] A uma solução agitada de **13-7C** (100 mg, 0,157 mmol) em THF, MeOH e água (4:1:1; 6 ml) foi adicionado LiOH (19 mg, 0,785 mmol) e agitado à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura de reação foi neutralizada com 1N de HCl e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com

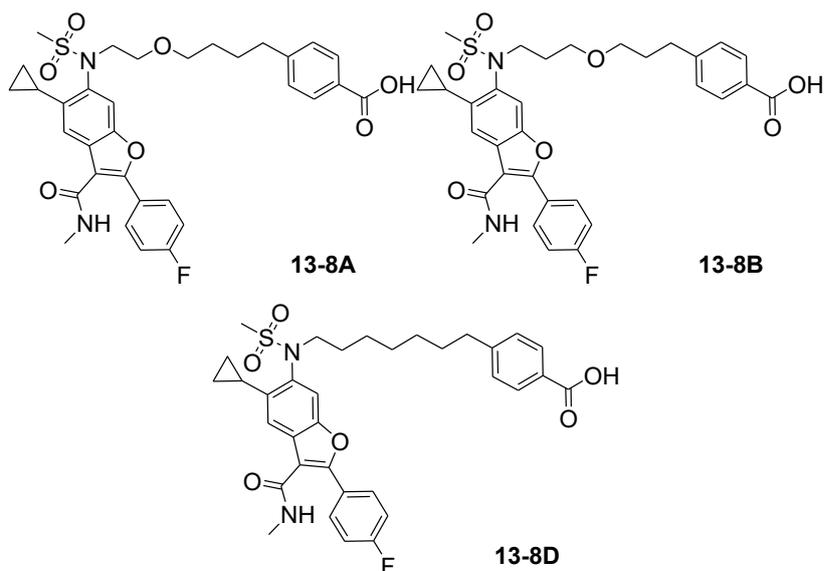
salmoura, secada (Na_2SO_4), e concentrada. O composto bruto foi purificado por lavagens com DCM e pentano para proporcionar **13-8C** (40 mg, 0,064 mmol, 41% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 621,5 ($\text{M}-1$)⁺.

[00677] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00678] **Ácido 4-[4-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-butil]-benzoico (13-8A):** **13-7A** (50 mg, 0,07 mmol) foi usado para preparar **13-8A** (16 mg, 35%). MS (ESI): m/z 623,3 ($\text{M}+1$)⁺.

[00679] **Ácido 4-[3-(3-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-propóxi)-propil]-benzoico (13-8B):** **13-7B** (90 mg, 0,14 mmol) foi usado para preparar **13-8B** (40 mg, 45%). MS (ESI): m/z 623,1 ($\text{M}+1$)⁺.

[00680] **Ácido 4-(7-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-heptil)-benzoico (13-8D):** **13-7D** (60 mg, 0,09 mmol) foi usado para preparar **13-8D** (27 mg, 46%). MS (ESI): m/z 621,3 ($\text{M}+1$)⁺.

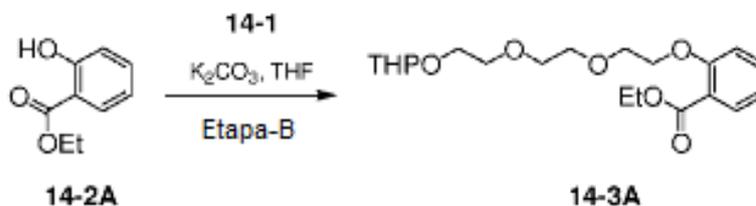


EXEMPLO 14

2-(2-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-etóxi)-etilmetanossulfonato (14-1).



[00681] Cloreto de metanossulfonila (1,1 ml, 13,88 mmols) a 0°C foi adicionado a uma solução de **2-4B** (2,5 g, 10,68 mmols) em THF (22 ml) e trietilamina (3 ml, 21,36 mmols) e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (150 ml) e lavada com água (100 ml), salmoura (100 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 100 a 200 (3% de MeOH em DCM) para proporcionar **14-1** (3 g, 9,61 mmols, 91% de rendimento) como um líquido oleoso amarelado pálido. **2-(2-(2-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-etóxi)-etóxi)-etóxi)benzoato de etila (14-3A).**



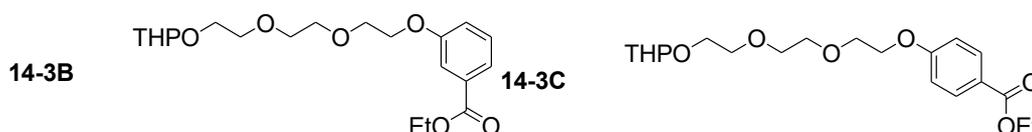
[00682] A uma solução de **14-1** (800 mg, 2,56 mmols) em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (353 mg, 2,56 mmols) seguido por 2-hidroxibenzoato de etila **14-2A** (553 mg, 3,33 mmols) e agitado a 70°C durante 16 horas. A reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (100 ml), e salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (40% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **14-4A** (700 mg, 1,83 mmol, 71% de rendimento). MS (ESI): m/z 382,73 (M+1)⁺.

[00683] O procedimento acima foi adaptado para preparar os com-

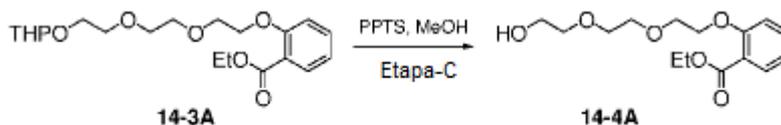
postos a seguir:

[00684] 3-hidróxi-benzoato de etila **14-2B** (553 mg, 3,33 mmol) foi usado para preparar **14-3B** (700 mg, 73%). MS (ESI): m/z 399,8 (M+18)⁺.

[00685] 4-hidróxi-benzoato de etila **14-2C** (553 mg, 3,33 mmol) foi usado para preparar **14-3C** (800 mg, 81%). MS (ESI): m/z 405,4 (M+23)⁺.



2-(2-(2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-etóxi)benzoato de etila (**14-4A**).

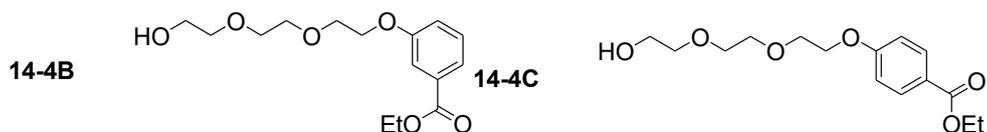


[00686] A uma solução agitada de **14-3A** (700 mg, 1,83 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado *p*-toluenossulfonato de piridínio (353 mg, 2,56 mmols) a 0°C e agitado à TA durante 4 horas. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml), extraída com DCM (3 X 50 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 50 ml) e secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa (40% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **14-4A** (400 mg, 1,34 mmol, 74% de rendimento) como um líquido oleoso incolor. MS (ESI): m/z 252,9 (M+1)⁺.

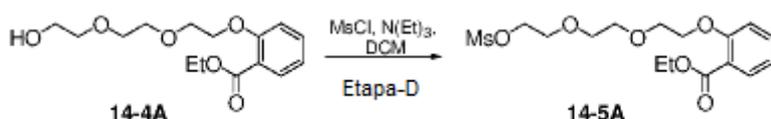
[00687] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00688] **14-3B** (720 mg, 1,83 mmol) foi usado para preparar **14-4B** (450 mg, 80%). MS (ESI): m/z 252,9 (M+1)⁺.

[00689] **14-3C** (800 mg, 2,09 mmols) foi usado para preparar **14-4C** (520 mg, 83%). MS (ESI): m/z 252,9 (M+1)⁺.



Éster etílico de ácido 2-{2-[2-(2-metanossulfonilóxi-etóxi)-etóxi]-etóxi}-benzoico (14-5A).

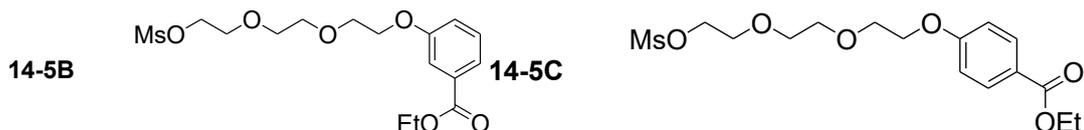


[00690] Cloreto de metanossulfonila (229 mg, 2,01 mmols) a 0°C foi adicionado a uma solução de **14-4A** (400 mg, 1,34 mmol) em DCM (6 ml) e trietilamina (339 mg, 3,35 mmols) e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (50 ml) e lavada com água (50 ml), então, salmoura (20 ml), secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto bruto. O composto obtido foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 100 a 200 (50% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **14-5A** (440 mg, 1,17 mmol, 87% de rendimento) como um líquido gomoso marrom pálido. MS (ESI): m/z 377,3 (M+1)⁺.

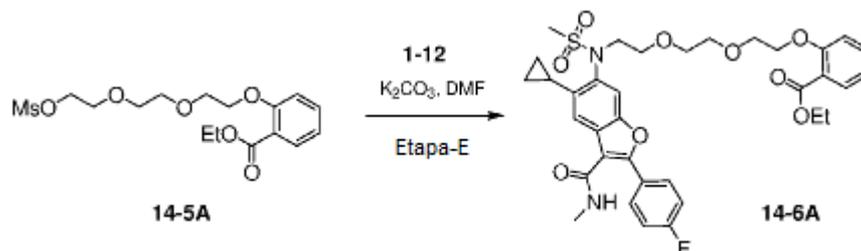
[00691] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00692] **14-4B** (300 mg, 1 mmol) foi usado para preparar **14-5B** (280 mg, 74%). MS (ESI): m/z 376,7 (M+1)⁺.

[00693] **14-4C** (300 mg, 1 mmol) foi usado para preparar **14-5C** (305 mg, 80%). MS (ESI): m/z 376,7 (M+1)⁺.



Éster etílico de ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-benzoico (14-6A).

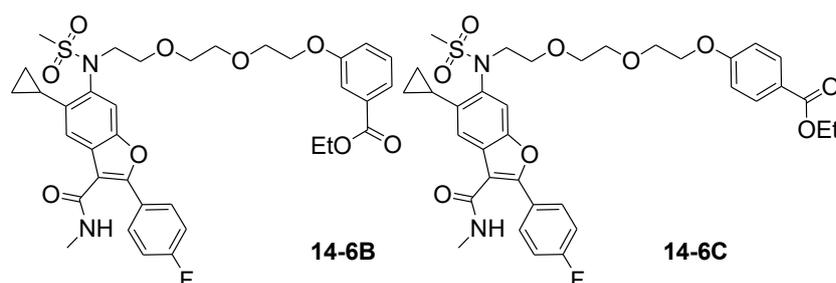


[00694] A uma solução de **1-12** (250 mg, 0,62 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado carbonato de potássio (257 mg, 1,86 mmol) seguido por **14-5A** (280 mg, 0,74 mmol), quantidade catalítica de TBAI, então, agitado a 70°C durante 16 horas. A reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto bruto. O composto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (50% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **14-6A** (200 mg, 0,29 mmol, 47% de rendimento). MS (ESI): m/z 681,5 (M-1)⁻.

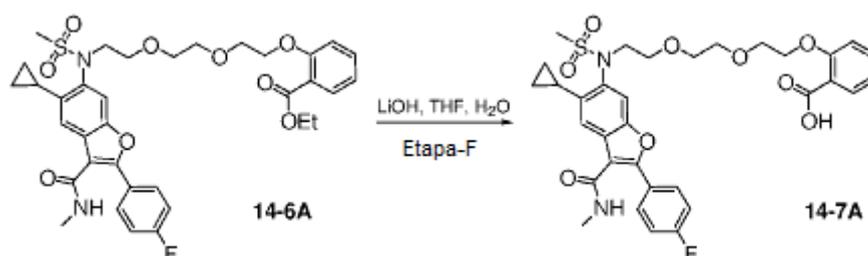
[00695] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00696] **Éster etílico de ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-benzoico (14-6C):** **14-5B** (280 mg, 0,74 mmol) foi usado para preparar **14-6B** (150 mg, 29%). MS (ESI): m/z 682,7 (M+1)⁺.

[00697] **Éster etílico de ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-benzoico (14-6C):** **14-5C** (280 mg, 0,74 mmol) foi usado para preparar **14-6C** (180 mg, 35%). MS (ESI): m/z 683,3 (M+1)⁺.



Ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-benzoico(14-7A).



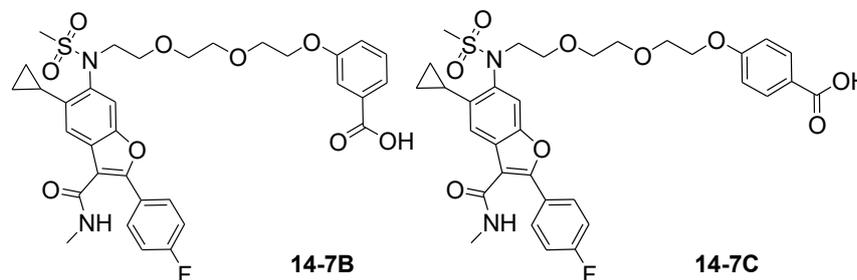
[00698] A uma solução de **14-6A** (50 mg, 0,073 mmol) em THF e água (4:1; 4 ml) foi adicionado LiOH (8 mg, 0,36 mmol) e agitado à TA durante 16 horas. Após a conclusão conforme indicado por TLC, a mistura de reação foi neutralizada com 1N de HCl e, então, extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4) e concentrada para obter o composto bruto. O composto bruto obtido foi purificado por TLC preparativa para obter **14-7A** (20 mg, 0,030 mmol, 41% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 655,5 ($\text{M}+1$)⁺.

[00699] O procedimento acima foi adaptado para preparar os compostos a seguir:

[00700] **Ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-benzoico (14-7B):** **14-6B** (75 mg, 0,11 mmol) foi usado para preparar **14-7B** (20 mg, 27%). MS (ESI): m/z 654,8 ($\text{M}+1$)⁺.

[00701] **Ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-**

etóxi]-etóxi]-benzoico (14-7C): **14-6C** (100 mg, 0,14 mmol) foi usado para preparar **14-7C** (30 mg, 31%). MS (ESI): m/z 655,3 (M+1)⁺.



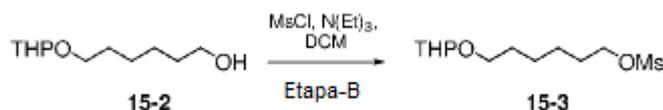
EXEMPLO 15

6-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)hexan-1-ol (15-2).



[00702] A uma solução agitada de **15-1** (4 g, 33,8 mmols) em DCM (200 ml) foi adicionado diidropirano (2,78 ml, 30,5 mmols) e PPTS (1,2 g, 6,8 mmols) a 0°C e agitado à TA durante 4 horas. A mistura de reação foi diluída com água (300 ml), extraída com DCM (3 X 250 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 100 ml) e secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 2% de MeOH/DCM para proporcionar **15-2** (2 g, 9,9 mmol, 30% de rendimento) como um líquido espesso incolor.

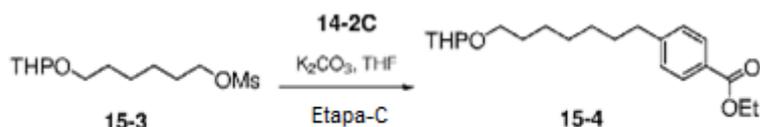
Metanossulfonato de 6-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)hexila (15-3).



[00703] Cloreto de metanossulfonila (0,8 g, 3,96 mmols) foi adicionado a uma solução de **15-2** (0,33 ml, 4,4 mmols) em DCM (10 ml) e trietilamina (1,15 ml, 8,6 mmols) a 0°C e agitado à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com água (25 ml) extraída com DCM (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resí-

duo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **15-3** (850 mg, 3,04 mmols, 78% de rendimento) como um líquido espesso incolor.

4-(7-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)heptil)benzoato de etila (**15-4**).



[00704] A uma solução agitada de **14-2C** (400 mg, 2,4 mmols) em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (332,5 mg, 2,65 mmols), **15-3** (742 mg, 2,65 mmols) à TA e a reação foi continuada em agitação a 70°C durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida com água fria (20 ml) e extraída com EtOAc (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 20 ml), salmoura (15 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar **15-4** (600 mg, 1,72 mmol, 71% de rendimento) como sólido rosa claro. MS (ESI): m/z 373,47 [M+23]⁺.

4-(6-hidróxi-hexilóxi)benzoato de etila (**15-5**).



[00705] A uma solução agitada de **15-4** (570 g, 1,63 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado *p*-toluenossulfonato de piridínio (91 mg, 0,33 mmol) a 0°C e agitado à TA durante 16 horas. Os solventes foram destilados sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi extraído com EtOAc (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 5% de acetona:DCM para proporcionar **15-5** (348 mg, 1,31

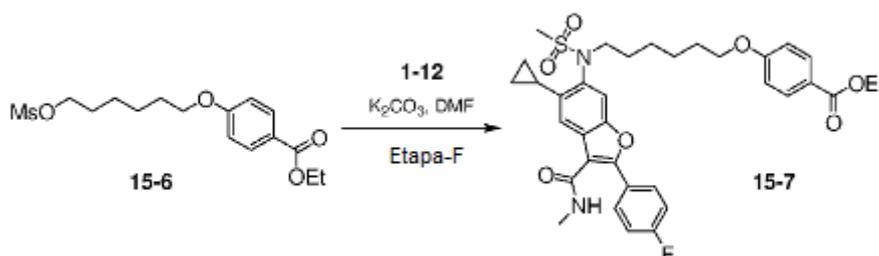
mmol, 80% de rendimento) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z 266,97 [M+1]⁺.

4-(6-(metilsulfonilóxi)hexilóxi)benzoato de etila (15-6).



[00706] Cloreto de metanossulfonila (0,12 ml, 1,56 mmol) foi adicionado a uma solução de **15-5** (345 mg, 1,29 mmol) em DCM (10 ml) e trietilamina (0,4 ml, 3,1 mmols) a 0°C e agitado à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com água (25 ml), extraída com DCM (3 X 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc em hexanos para proporcionar **15-6** (385 mg, 1,12 mmol, 86,8% de rendimento) como um líquido espesso incolor. MS (ESI): m/z 344,7 [M+1]⁺.

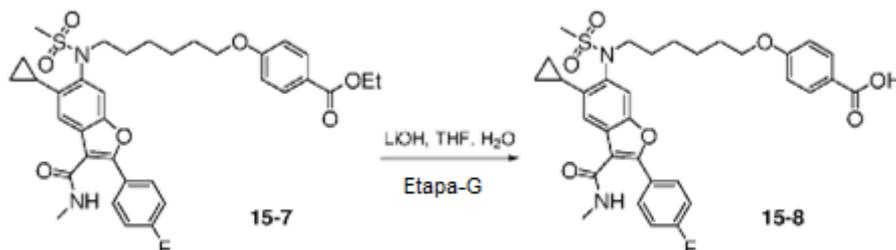
Éster etílico de ácido 4-(6-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-hexilóxi)-benzoico (15-7).



[00707] A uma solução agitada de **1-12** (250 mg, 0,62 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (257 mg, 1,86 mmol) seguido por **[15-6]** (256 mg, 0,74 mmol), quantidade catalítica de iodeto de tetrabutilamônio a 80°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (2 X 50 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100

a 200 sílica) que usa 2% de MeOH: DCM para proporcionar **15-7** (252 mg, 0,39 mmol, 60% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 651,4 [M+1]⁺.

Ácido 4-(6-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-hexilóxi)-benzoico (15-8).



[00708] A uma solução agitada de **15-7** (80 mg, 0,12 mmol) em THF e água (4 ml, 4:1) foi adicionado LiOH (17,7 mg, 0,73 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação (TLC), solventes foram evaporados em evaporador giratório, o resíduo foi extraído com éter (25 ml). Então camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (2 ml) seguida por extração com EtOAc (3 X 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 15 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para obter **15-8** (18 mg, 0,03 mmol, 24% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 622,74 [M+H]⁺.

EXEMPLO 16

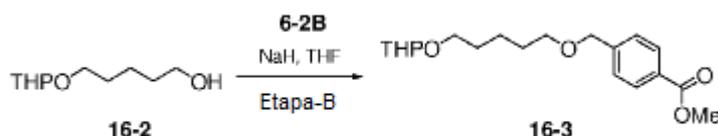
5-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-pentan-1-ol (16-2).



[00709] A uma solução agitada de **16-1** (20 g, 192 mmols) em DCM (400 ml) foi adicionado diidropirano (14 g, 163,4 mmols) e *p*-toluenossulfonato de piridínio (3,6 g, 19,2 mmols) a 0°C e agitado à TA durante 4 horas. A mistura de reação foi diluída com água (500 ml), extraída com DCM (3 X 350 ml). As camadas orgânicas combinadas

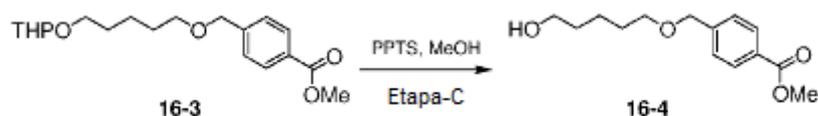
foram lavadas com salmoura (2 X 100 ml) e secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 2% de MeOH/DCM para proporcionar **16-2** (5,6 g, 30 mmol, 15% de rendimento) como um líquido espesso incolor.

4-((5-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-pentilóxi)-metil)benzoato de metila (16-3).



[00710] A uma solução de NaH (536 mg, 22,3 mmols) em THF (40 ml) foi adicionado **16-2** (2,8 g, 14,89 mmol) a 0°C e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi novamente resfriada a 0°C, 4-(bromometil)benzoato de metila **6-2B** (3,58 g, 15,63 mmols) foi adicionado, e agitado à TA durante 6 horas. A mistura de reação foi arrefecida com água fria e diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (25mL), secada com Na₂SO₄, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (15% de EtOAc em hexano) para proporcionar **16-3** (1 g, 2,97 mmols, 20% de rendimento). MS (ESI): m/z 359,3 [M+23]⁺.

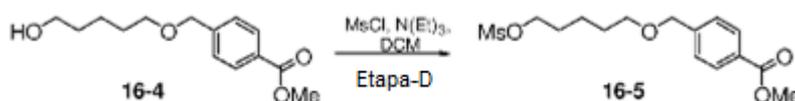
4-((5-hidroxipentilóxi)-metil)benzoato de metila (16-4).



[00711] A uma solução agitada de **16-3** (1 g, 2,97 mmols) em MeOH (5 ml) foi adicionado *p*-toluenossulfonato de piridínio (75 mg, 0,29 mmol) a 0°C e agitado à TA durante 16 horas. Os solventes foram destilados sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi extraído com EtOAc (3 X 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi pu-

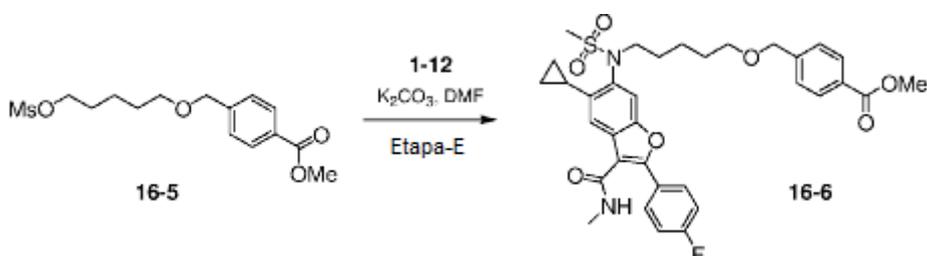
rificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 5% de acetona-DCM para proporcionar metil **16-4** (720 mg, 2,85 mmol, 96% de rendimento) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z 253,2 [M+1]⁺.

4-((5-(metilsulfonilóxi)-pentilóxi)-metil)benzoato de metila (16-5).



[00712] Cloreto de metanossulfonila (0,28 ml, 3,4 mmols) foi adicionado a uma solução de **16-4** (850 mg, 3,37 mmols) em DCM (10 ml) e trietilamina (0,4 ml, 3,1 mmols) a 0°C e agitado à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com água (25 ml), extraída com DCM (3 X 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc em hexanos para proporcionar **16-5** (600 mg, 1,8 mmol, 63% de rendimento) como um líquido espesso incolor. MS (ESI): m/z 331,2 [M+1]⁺.

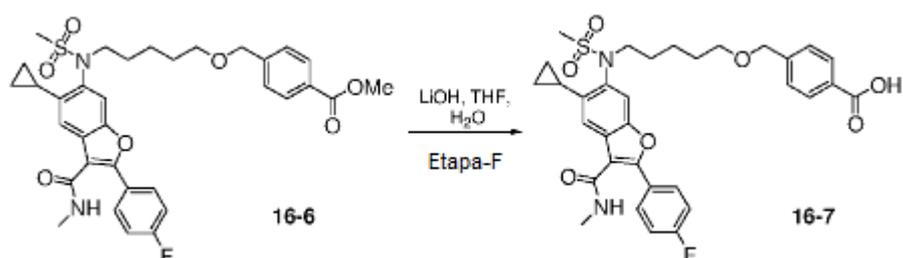
Éster metílico de ácido 4-(5-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-pentiloximetil)-benzoico (16-6).



[00713] A uma solução agitada de **1-12** (600 mg, 1,52 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (627 mg, 4,54 mmols) seguido por **16-5** (600 mg, 1,82 mmol), quantidade catalítica de iodeto de tetrabutilamônio a 80°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com

água (2 X 50 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com o uso de 2% de MeOH-DCM para proporcionar **16-6** (850 mg, 1,33 mmol, 89% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 637,33 [M+H]⁺.

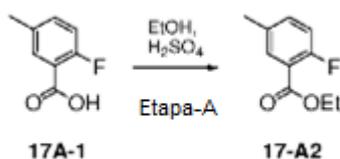
Ácido 4-(5-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-pentiloximetil)-benzoico (16-7).



[00714] A uma solução agitada de **16-6** (850 mg, 1,34 mmol) em THF e água (10 ml; 4:1) foi adicionado LiOH (192 mg, 8,02 mmols) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação (TLC), solventes foram evaporados via evaporador giratório, e o resíduo foi extraído com éter (25 ml). A camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (2 ml) e extraída com EtOAc (3 X 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 15 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para obter **16-7** (72 mg, 0,12 mmol, 8,6% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 623,3 [M+1]⁺.

EXEMPLO 17A

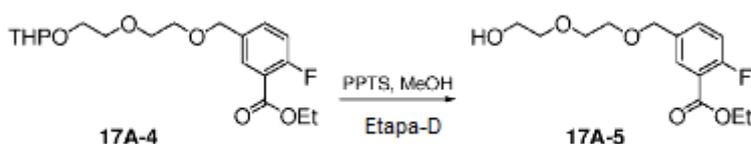
2-flúor-5-metilbenzoato de etila (17A-2).



[00715] A uma solução agitada de ácido 2-flúor-5-metilbenzoico

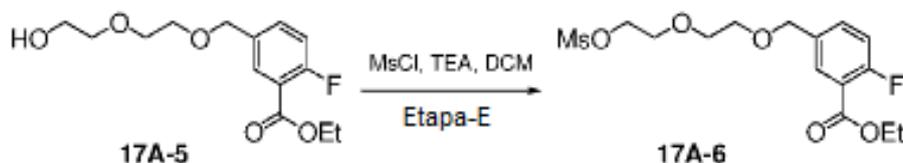
THF (5 ml) foi adicionado NaH (165 mg, 3,40 mmols) a 0°C, e a reação foi continuada à TA durante 30 min. **17A-3** (1,0g, 3,8 mmols) em THF (10 ml) foi adicionado à mistura de reação a 0°C durante 5 min e a reação foi continuada à TA durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida com água fria (100 ml) e extraída com EtOAc (3 X 100 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 100 ml), salmoura (100 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar **17A-4** (270 mg, 0,729 mmol, 8,9% de rendimento) como um líquido amarelo espesso. MS = 283,1 [M-THP]⁺.

2-flúor-5-((2-(2-hidroxiétoxi)-etóxi)-metil)benzoato de etila (17A-5).



[00718] A uma solução agitada de **17A-4** (270 mg, 0,72 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado PPTS (37 mg, 0,014 mmol) a 0°C e agitado à TA durante 12 horas. Os solventes foram destilados sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi extraído com EtOAc (3 X 50 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas para proporcionar **17A-5** (190 mg, 0,61 mmol, 91% de rendimento) como um líquido gomoso marrom. MS = 283,09 [M-1]⁻.

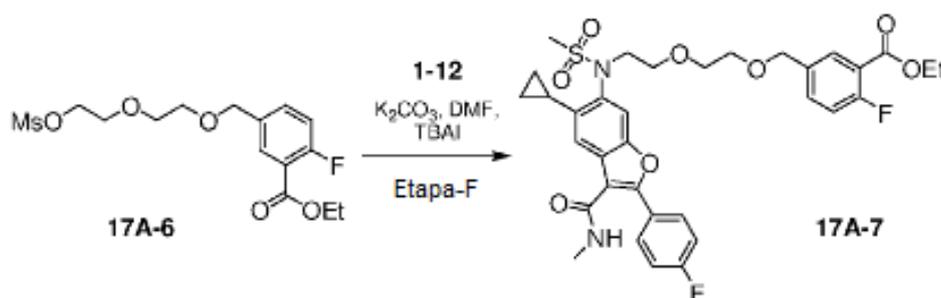
Éster etílico de ácido 2-flúor-5-[2-(2-metanossulfonilóxi-etóxi)-etoximetil]-benzoico (17A-6).



[00719] Cloreto de metanossulfonila (0,06 ml, 0,79 mmol) foi adicio-

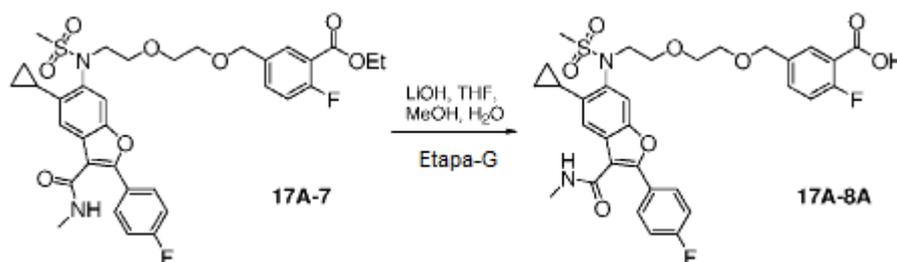
nado a uma solução de **17A-5** (190 mg, 0,61 mmol) em DCM (5 ml) e trietilamina (0,28 ml, 1,91 mmol) a 0°C e agitado à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) extraída com DCM (3 X 50 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 25% de EtOAc em hexano para proporcionar **17A-6** (108 mg, 0,32 mmol, 44,8% de rendimento) como um líquido gomoso incolor. MS = 382,09 [M+18]⁺.

Éster etílico de ácido 5-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etoximetil]-2-flúor-benzoico (17A-7).



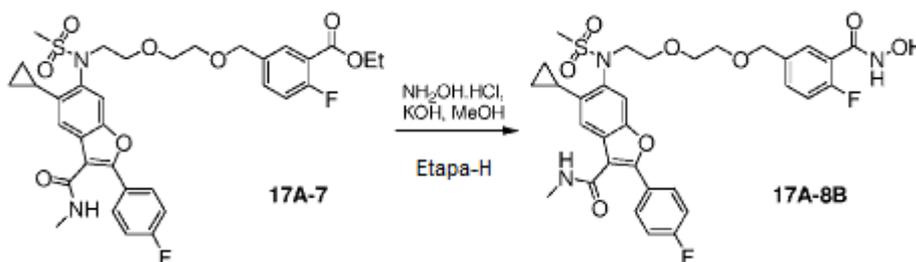
[00720] A uma solução agitada de **1-12** (100 mg, 0,24 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (103 mg, 0,74 mmol) seguido por **17A-6** (108 mg, 0,29 mmol), uma quantidade catalítica de TBAI a 80°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (2 X 40 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 25% de EtOAc:éter pet. para proporcionar **17A-7** (59 mg, 0,088 mmol, 35,2% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS = 670,9 [M+1]⁺.

Ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-2-flúor-benzoico (17A-8A).



[00721] A uma solução agitada de **17A-7** (50 mg, 0,07 mmol) em THF e água (3 ml; 1:1) foi adicionado LiOH (18 mg, 0,74 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 5 h. Após a conclusão da reação (TLC), os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, o resíduo foi extraído com éter (50 ml). Então camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (5 ml) seguida por extração com EtOAc (3 X 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 20 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi lavado com penteno de éter para proporcionar **17A-8A** (14,2 mg, 30,1% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS = 641,29 [M-1].

Ácido 5-ciclopropil-6-({2-[2-(4-flúor-3-hidroxicarbamoil-benzilóxi)-etóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (17A-8B).

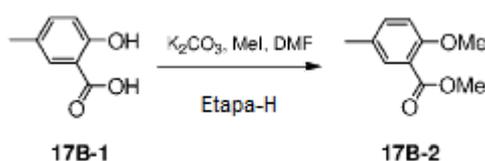


[00722] A uma solução agitada de cloridrato de hidroxilamina (1 g, 14,34 mmols) em MeOH (1,5 ml) foi adicionado KOH (1,2 g, 21,51 mmol) em MeOH a 0°C. Um ml dessa solução foi adicionado a uma solução de **17A-7** (50 mg, 0,07 mmol) em MeOH a 0°C, e a reação foi continuada à TA durante uma hora. Após a conclusão da reação

(TLC), os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, então, a água foi adicionada e a solução foi neutralizada com 1N de HCl (5 ml), seguida por extração com EtOAc (3 X 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 20 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa para proporcionar **17A-8B** (5 mg, 10% de rendimento) como um sólido marrom. MS = 658,2 [M+1]⁺.

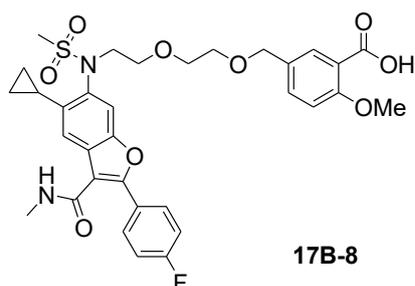
EXEMPLO 17B

2-metóxi-5-metilbenzoato de metila (17B-2).



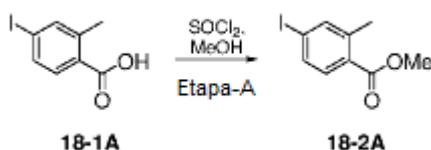
[00723] A uma solução agitada de ácido 2-hidróxi-5-metilbenzoico **17B-1** (3 g, 19,73 mmols) em DMF (50 ml) foi adicionado K₂CO₃ (8,2 g, 59,21 mmols) e iodeto de metila (2,7 ml, 43,41 mmols) a 0°C e a reação foi agitada à TA durante 6 horas. À mistura de reação foi adicionada água fria (100 ml) e extraída com EtOAc (3 X 100 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 200 ml), salmoura (150 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 15% de EtOAc/hexanos para proporcionar **17B-2** (3,4 g, 18,88 mmols, 85% de rendimento) como um líquido espesso incolor. MS (ESI): m/z 181,1 (M+1)⁺.

[00724] **Ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-2-metóxi-benzoico (17B-8):** A partir de **17B-2**, substituído por **17A-2** na Etapa B, o procedimento dado no Exemplo 17A foi adaptado para preparar **17B-8**. MS (ESI): m/z 654,8 (M+1)⁺.



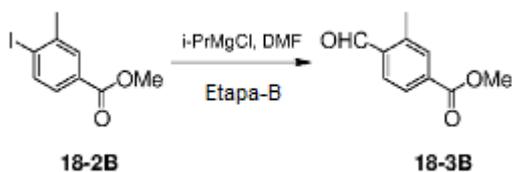
EXEMPLO 18

4-iodo-2-metilbenzoato de metila (18-2A).



[00725] A uma solução de ácido 4-iodo-2-metil-benzoico **18-1A** (2 g, 7,62 mmols) em MeOH (20 ml) foi adicionado cloreto de tionila (1,5 ml, 10,87 mmols) a 0°C e agitado em refluxo durante 6 horas. A mistura de reação foi destilada e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (100 ml), solução de NaHCO₃ (50 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (10% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **18-2A** (1,8 g, 6,55 mmol, 85,7% de rendimento) como um líquido oleoso marrom.

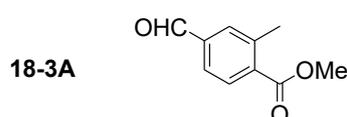
4-formil-3-metilbenzoato de metila (18-3B).



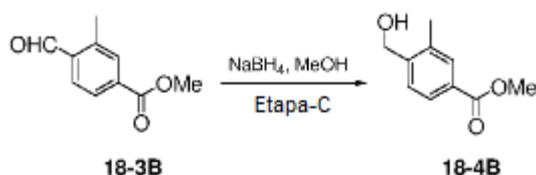
[00726] Uma solução agitada de **18-2B** (3,2 g, 11,5 mmols; TCl) em THF foi tratada com cloreto de isopropil magnésio (*i*-PrMgCl) em THF (22,8 ml de 2,0 M em THF, 46 mmols) a -15°C. Após duas horas de agitação à mesma temperatura, o DMF seco (4,3 ml, 57,5 mmols) foi adicionado e se permitiu que a reação aquecesse até 23°C durante uma hora. Após consumo do material inicial (por TLC), a reação foi arrefecida com 1M de HCl aquoso (60 ml), seguida por extração com

EtOAc, secada com Na₂SO₄ e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 5% de EtOAc em hexanos para proporcionar **18-3B** (1,4 g, 7,8 mmols, 70% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 179,2 (M+1)⁺.

[00727] A Etapa B acima foi adaptada com o uso de 4-iodo-2-metilbenzoato de metila (**18-2A**) (1,8 g, 6,52 mmols) para preparar **18-3A** (906 mg, 78%).

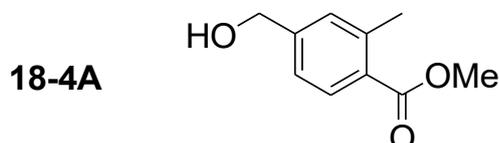


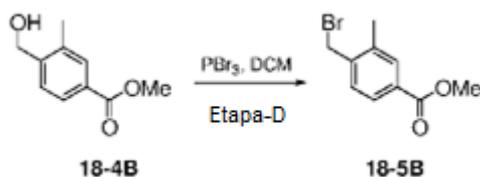
4-(hidroximetil)-3-metilbenzoato de metila (18-4B).



[00728] A uma solução agitada de **18-3B** (1,4 g, 7,8 mmols) em MeOH, foi adicionado NaBH₄ (0,29 g, 7,8 mmols) a 0°C e agitado até TA durante 30 min. Após o consumo de material inicial (TLC), a mistura de reação foi arrefecida com solução de cloreto de amônio saturada, então, MeOH foi destilado e a camada aquosa foi extraída com EtOAc, secada com Na₂SO₄ e concentrada à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc em hexano para proporcionar **18-4B** (1,2 g, 6,6 mmols, 84% de rendimento) como um líquido incolor. MS (ESI): m/z 181,0 (M+1)⁺.

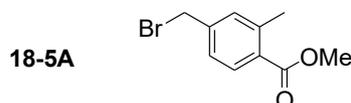
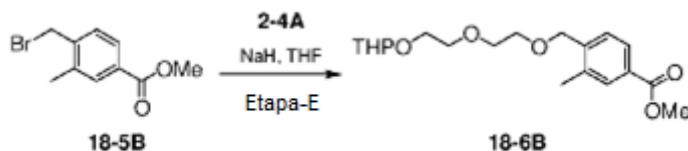
[00729] A Etapa C acima foi adaptada com o uso de **18-3A** (900 mg, 5,0 mmols) para preparar **18-4A** (801 mg, 88%). MS (ESI): m/z 81,17 [M+1]⁺.



4-(bromometil)-3-metilbenzoato de metila (18-5B).

[00730] A uma solução agitada de **18-4B** (1,2 g, 6,6 mmols) em DCM, foi adicionado tribrometo fosforoso (0,64 ml, 6,6 mmol) a 0°C e agitado até TA durante 30 min. Após o consumo do material inicial (por TLC), a reação foi arrefecida com solução de NaHCO₃ saturada e extraída com DCM. A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 5% de EtOAc em hexano para proporcionar **18-5B** (0,95 g, 3,9 mmol, 59% de rendimento) como um semissólido incolor.

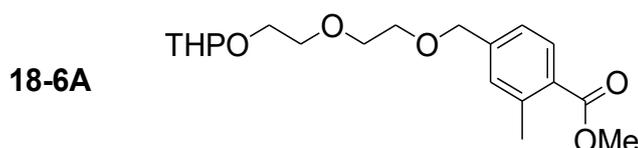
[00731] A Etapa D acima foi adaptada com o uso de **18-4A** (1,42 g, 7,88 mmol) para preparar **18-5A** (920 mg, 48%).

**3-metil-4-((2-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-etóxi)-etóxi)-metil)benzoato de metila (18-6B).**

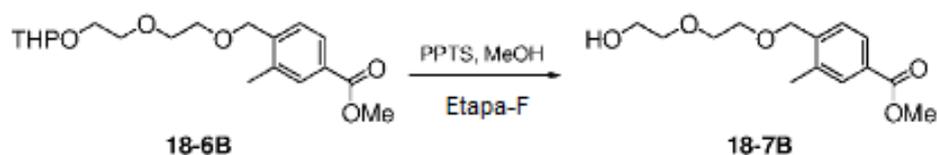
[00732] A uma solução agitada de **2-4A** (0,745 g, 3,9 mmols) em THF (20 ml) foi adicionado NaH (102 mg, 4,29 mmols) em porções a 0°C e agitado à TA durante uma hora, então, adicionada a solução de **18-5B** (950 mg, 3,9 mmols) em THF (10 ml) à mesma temperatura e agitada à TA durante 4 h. A mistura de reação foi arrefecida com solução de cloreto de amônio saturada e diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto

foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc em hexano para proporcionar **18-6B** (500 mg, 1,42 mmol, 36% de rendimento) como um líquido amarelo pálido. MS (ESI): m/z 269,0 (M-THP+1)⁺.

[00733] A Etapa E acima foi adaptada com o uso de **[18-5A]** (650 mg, 3,81 mmols) para preparar **[18-6A]** (602 mg, 44%). MS (ESI): m/z 370,39 [M+18]⁺.

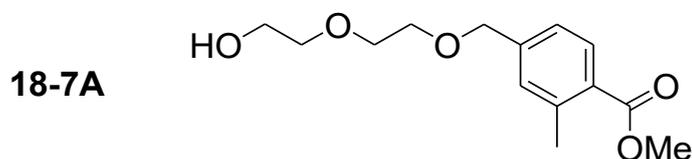


4-((2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-metil)-3-metilbenzoato de metila (18-7B).

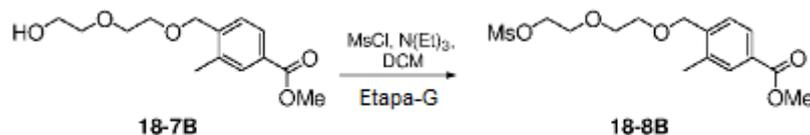


[00734] A uma solução de **18-6B** (500 mg, 1,42 mmol) em MeOH (10 ml) foi adicionado PPTS (35,6 mg, 0,14 mmol) e agitado a 0°C até TA durante 16 horas. A mistura de reação foi destilada e diluída com EtOAc em excesso (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (20 ml), secada com Na₂SO₄, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc em hexano para proporcionar **18-7B** (270 mg, 1,0 mmol, 71% de rendimento) como um líquido amarelo. MS (ESI): m/z 269,0 (M+1)⁺.

[00735] A Etapa F acima foi adaptada com o uso de **18-6A** (600 mg, 1,7 mmol) para preparar **18-7A** (252 mg, 57%). MS (ESI): m/z 269,2 [M+1]⁺.

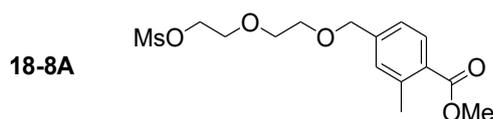


Éster metílico de ácido 4-[2-(2-metanossulfonilóxi-etóxi)-etoximetil]-3-metil-benzoico (18-8B).

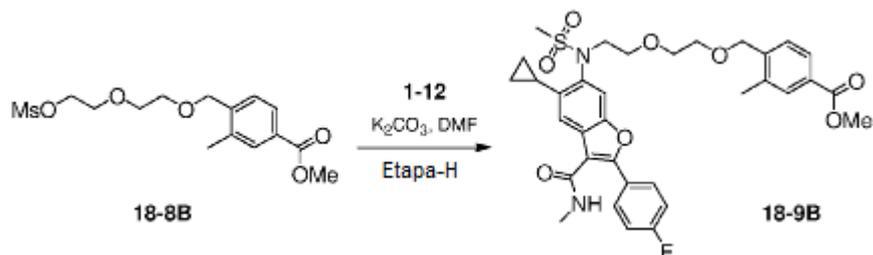


[00736] A uma solução agitada de **18-7B** (0,270 g, 1,01 mmol) em DCM (6 ml) foi adicionada trietilamina (0,33 ml, 2,41 mmols) e cloreto de metanossulfonila (0,097 ml, 1,2 mmol) a 0°C e agitada à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (50 ml) e lavada com água (50 ml), salmoura (20 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 25% de EtOAc em hexano para proporcionar **18-8B** (250 mg, 0,72 mmol, rendimento de 71%) como um líquido incolor. MS (ESI): m/z 347,0 (M+1)⁺.

[00737] A Etapa G foi adaptada com o uso de **18-7A** (260 mg, 0,9 mmol) para preparar **18-8A** (270 mg, 80,4%). MS (ESI): m/z 347,1 [M+1]⁺.



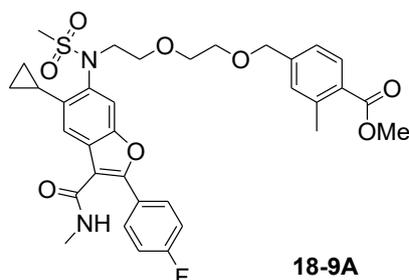
Éster metílico de ácido 4-[2-(2-([5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino)-etóxi)-etoximetil]-3-metil-benzoico (18-9B).



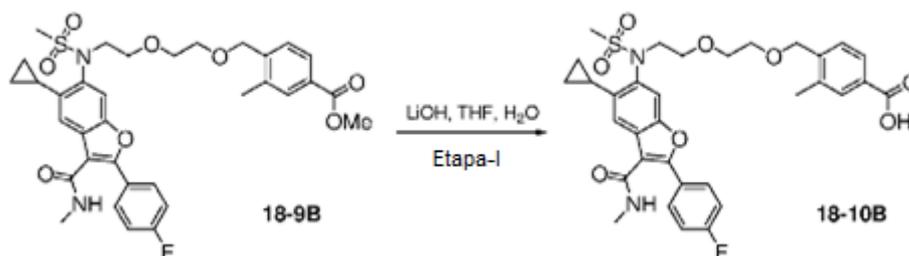
[00738] A uma solução de **1-12** (252 mg, 0,62 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (260 mg, 1,88 mmol) seguido por **18-8B** (250 mg, 0,72 mmol), quantidade catalítica de TBAI, então,

agitado a 70°C durante 16 horas. A reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (15 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc em hexano para proporcionar **18-9B** (210 mg, 0,32 mmol, 51% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 653,3 (M+1)⁺.

[00739] **Éster metílico de ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-2-metil-benzoico (18-9A):**A Etapa H foi adaptada com o uso de **18-8A** (225 mg, 1,55 mmol) para preparar **18-9A** (184 mg, 50%). MS (ESI): m/z 653,2 [M+1]⁺.



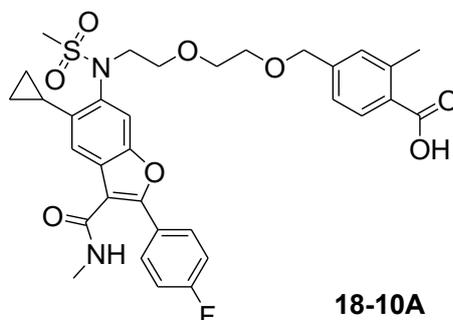
[00740] **Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-3-metil-benzoico (18-10B).**



[00741] A uma solução de **18-9B** (100 mg, 0,15 mmol) em THF e água (4:1; 6 ml) foi adicionado LiOH.H₂O (22 mg, 0,91 mmol) e agitado à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura de reação foi neutralizada com 1N de HCl e, então, extraída com EtOAc (3 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão

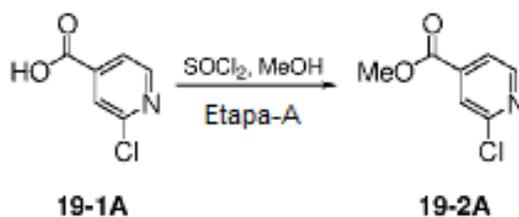
reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (100 a 200 sílica) que usa 2% de MeOH em DCM, seguido por DCM e lavagem de pentano para proporcionar **18-10B** (45 mg, 0,07 mmol, 46% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 639,0 (M+1)⁺.

[00742] **Ácido** **4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-2-metil-benzoico (18-10A)**: Esse procedimento foi adaptado com o uso de **18-9A** (100 mg, 0,1 mmol) para preparar **18-10A** (37 mg, 38%). MS (ESI): m/z 639,3 [M+1]⁺.



EXEMPLO 19

2-cloroisonicotinato de metila (19-2A).

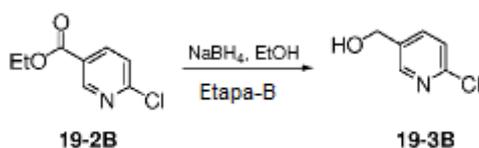


[00743] A uma solução de ácido 2-cloroisonicotínico **19-1A** (5 g, 31,8 mmols) em MeOH (50 ml) foi adicionado SOCl₂ (2,7 ml, 38,2 mmols) em porções a 0°C, e a mistura foi agitada à TA durante 16 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A reação foi arrefecida com carbonato de sódio saturado e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (20 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (15% de

EtOAc em hexanos) para proporcionar **19-2A** (4,4 g, 25,7 mmols, 81% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 172,1 (M+1)⁺.

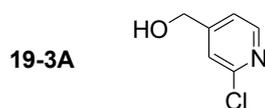
[00744] A Etapa A foi adaptada com o uso de ácido 6-cloronicotínico para preparar **19-2B**.

(6-cloropiridin-3-il)-metanol (19-3B).

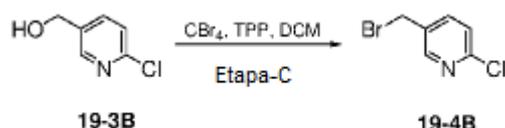


[00745] A uma solução de **19-2B** (500 mg, 2,693 mmols) em MeOH (5 ml) foi adicionado boridreto de sódio (153 mg, 4,04 mmols) em porções a 0°C e agitado à TA durante 16 horas. A reação foi arrefecida com cloreto de amônio saturado e diluído com EtOAc (50 ml) lavado com água (50 ml), salmoura (20 ml) e secado com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto bruto. A composição bruta foi purificada com o uso de cromatografia de sílica-gel (30% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **19-3B** (230 mg, 1,60 mmol, 59% de rendimento) como um sólido pálido amarelo. MS (ESI): m/z 144,0 (M+1)⁺.

[00746] A Etapa B foi adaptada com o uso de **19-2A** (1 g, 5,8 mmol) para preparar **19-3A** (800 mg, 95%). MS (ESI): m/z 144,0 (M+1)⁺.



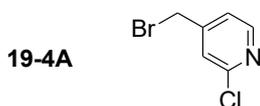
5-(bromometil)-2-cloropiridina (19-4B).



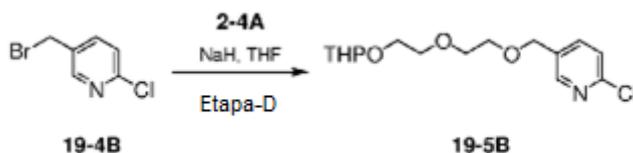
[00747] A uma solução de **19-3B** (115 mg, 0,804 mmol) em DCM (3 ml) foi adicionado tetrabrometo de carbono (320 mg, 0,965 mmol), tri-fenilfosfina (210 mg, 0,965 mmol) e agitado a 0°C até TA durante 16

horas. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (20 ml), lavada com água (20 ml), salmoura (10 ml) e secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (8% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **19-4B** (100 mg, 0,48 mmol, rendimento de 60%). MS (ESI): m/z 206,0 (M-1)⁺.

[00748] A Etapa C foi adaptada com o uso de **19-3A** (800 mg, 5,5 mmol) para preparar **19-4A** (600 mg, 52%). MS (ESI): m/z 206,1 (M-1)⁺.

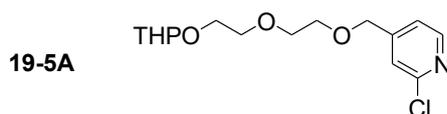


2-(cloro-5-((2-(2-((tetra-hidro-2H-piran-2-il) óxi)-etóxi)-etóxi)-metil)-piridina) (19-5B).

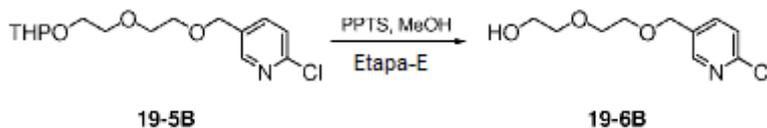


[00749] A uma solução de **2-4A** (77 mg, 0,40 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado NaH (12 mg, 0,48 mmol) em porções a 0°C e agitado à TA durante 1 h e, então, adicionada uma solução de **19-4B** em THF (100 mg, 0,40 mmol; 1 ml) à mesma temperatura e agitada à TA durante 3 horas. A reação foi arrefecida com cloreto de amônio saturado e diluído com EtOAc (50 ml) lavado com água (50 ml), salmoura (20 ml) e secado com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto bruto. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (35% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **19-5B** (70 mg, 0,22 mmol, 55% de rendimento) como um líquido gomoso marrom. MS (ESI): m/z 316,3 (M+1)⁺.

[00750] A Etapa D foi adaptada com o uso de **19-4A** (600 mg, 2,9 mmols) para preparar **19-5A** (300 mg, 30%). MS (ESI): m/z 316,3 (M+1)⁺.

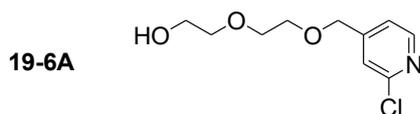


2-(2-((6-cloropiridina-3-il)-metóxi)-etóxi)-etanol (19-6B).



[00751] A uma solução de **19-5B** (70 mg, 0,22 mmol) em MeOH (1 ml) foi adicionado PPTS (11 mg, 0,04 mmol) e agitado a 0°C até TA durante 16 horas. A mistura de reação foi destilada e diluída com EtOAc em excesso (20 ml), lavada com água (20 ml), salmoura (10 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter um composto bruto. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (50% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **19-6B** (40 mg, 0,173 mmol, 78% de rendimento) como um líquido gomoso marrom. Confirmado por RMN de ¹H.

[00752] A Etapa E foi adaptada com o uso de **19-5A** (300 mg, 0,95 mmol) que foi usado para preparar **19-6A** (100 mg, 45%). MS (ESI): m/z 232,1 (M+1)⁺.



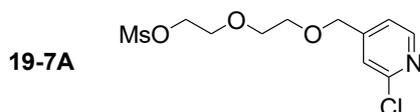
Metanossulfonato de 2-(2-((6-cloropiridin-3-il)-metóxi)-etóxi)-etila (19-7B).



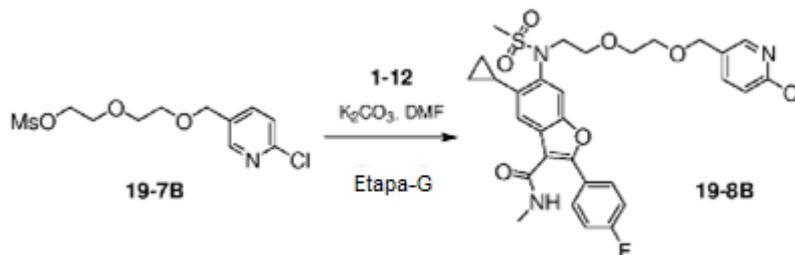
[00753] Cloreto de metanossulfonila (29 mg, 0,26 mmol) foi adicionado a uma solução de **19-6B** (40 mg, 0,17 mmol) em DCM (1 ml) e trietilamina (43 mg, 0,4329 mmol) a 0°C e agitado à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (10 ml) e lavada com água (10 ml), salmoura (10 ml) e secada com Na₂SO₄, e a

fase orgânica concentrada sob pressão reduzida para obter o composto bruto. O composto obtido foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 100 a 200 (40% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **19-7B** (36 mg, 0,116 mmol, 67% de rendimento) como um líquido oleoso marrom. MS (ESI): m/z 310,18 (M+1)⁺.

[00754] A Etapa F foi adaptada com o uso de **19-6A** (100 mg, 0,43 mmol) foi usado para preparar **19-7A** (100 mg, 76%). MS (ESI): m/z 310,1 (M+1)⁺.



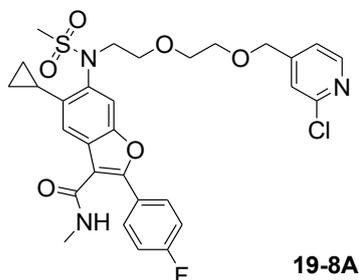
2-(2-((6-cloropiridin-3-il)-metóxi)-etóxi)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (19-8B).



[00755] A uma solução de **1-12** (39 mg, 0,097 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionado carbonato de potássio (40 mg, 0,291 mmol) seguido por **19-7B** (36 mg, 0,11 mmol), quantidade catalítica de TBAI, então, agitada a 70°C durante 16 horas. A reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (20 ml), lavada com água (20 ml), salmoura (15 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de método de TLC preparativa para proporcionar **19-8B** (25 mg, 0,04 mmol, 34% de rendimento). MS (ESI): m/z 616,4 (M+1)⁺.

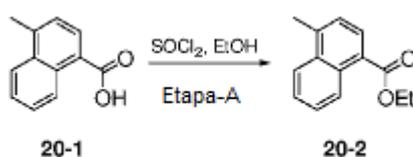
[00756] **Metilamida de ácido 6-({2-[2-(2-cloro-piridin-4-ilmetóxi)-etóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (19-8A).** A Etapa G foi adaptada com o uso

de **19-7A** (100 mg, 0,32 mmol) para preparar **19-8A** (39 mg, 17%). MS (ESI): m/z 616,2 (M+1)⁺.



EXEMPLO 20

4-metil-1-naftoato de etila (**20-2**).



[00757] A uma solução de **20-1** (5 g, 26,9 mmols) em etanol (50 ml) foi adicionado cloreto de tionila (4,8 g, 40,32 mmols) a 0°C e agitado em refluxo durante 6 horas. A mistura de reação foi destilada e diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (100 ml), solução de NaHCO₃ (50 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (10% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **20-2** (5 g, 23,63 mmols, 87% de rendimento) como um líquido oleoso marrom. MS (ESI): m/z 215,1 (M+1)⁺.

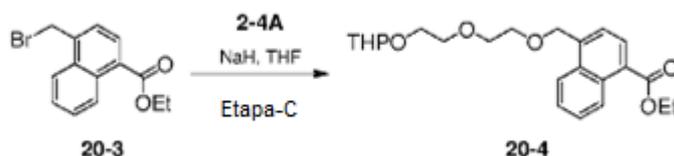
4-(bromometil)-1-naftoato de metila (**20-3**).



[00758] A uma solução de **20-2** (1 g, 4,67 mmols) em ACN (40 ml) foi adicionado *N*-bromosuccinimida (744 mg, 4,20 mmols), azoisobutironitrila (76 mg, 0,46 mmol) e agitado em refluxo durante 6 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada sob

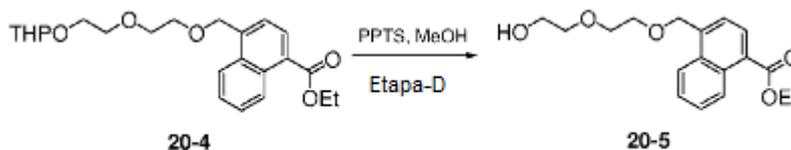
pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (3% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **20-3** (600 mg, 2,05 mmol, 44% de rendimento). MS (ESI): m/z 293,1 ($M+1$)⁺.

4-((2-(2-((tetra-hidro-2H-piran-2-il)-óxi)-etóxi)-etóxi)-metil)-1-naftoato de etila (20-4).



[00759] A uma solução de **2-4A** (800 mg, 4,21 mmols) em THF (20 ml) foi adicionado NaH (121 mg, 5,05 mmols) em porções a 0°C e agitado à TA durante uma hora e adicionada a solução de **20-3** (1,47 g, 5,05 mmols) em THF (10 ml) à mesma temperatura e agitada à TA durante 3 horas. A mistura de reação foi arrefecida com cloreto de amônio saturado e diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (30% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **20-4** (600 mg, 1,49 mmol, 35% de rendimento) como um líquido gomoso verde pálido. MS (ESI): m/z 420,4 ($M+18$)⁺.

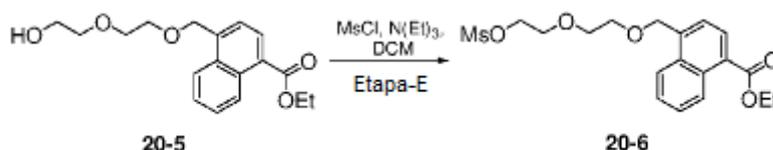
4-((2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-metil)-1-naftoato de etila (20-5).



[00760] A uma solução de **20-4** (600 mg, 1,49 mmol) em MeOH (10 ml) foi adicionado PPTS (37,7 mg, 0,15 mmol) e agitado a 0°C até TA durante 16 horas. A mistura de reação foi destilada e diluída com EtOAc em excesso (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (20 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto bruto. O composto bruto obtido foi purificado com o uso de

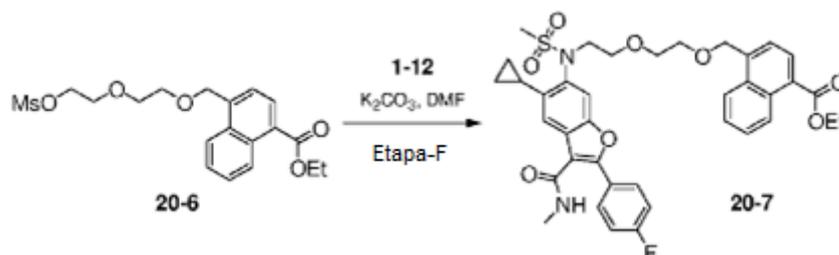
cromatografia de sílica-gel (50% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **20-5** (365 mg, 1,15 mmol, 77% de rendimento) como um líquido gomoso verde pálido. MS (ESI): m/z 319,3 ($M+1$)⁺.

Éster etílico de ácido 4-[2-(2-metanossulfonilóxi-etóxi)-etoximetil]-naftaleno-1-carboxílico (20-6).



[00761] Cloreto de metanossulfonila (193 mg, 1,69 mmol) a 0°C foi adicionado a uma solução de **20-5** (360 mg, 1,13 mmol) em DCM (5 ml) e trietilamina (286 mg, 2,83 mmols) e agitado à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (50 ml) e lavada com água (50 ml), salmoura (20 ml) e secada com Na₂SO₄, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 100 a 200 (40% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **20-6** (355 mg, 0,89 mmol, 79% de rendimento) como um líquido oleoso verde pálido. MS (ESI): m/z 397,2 ($M+1$)⁺.

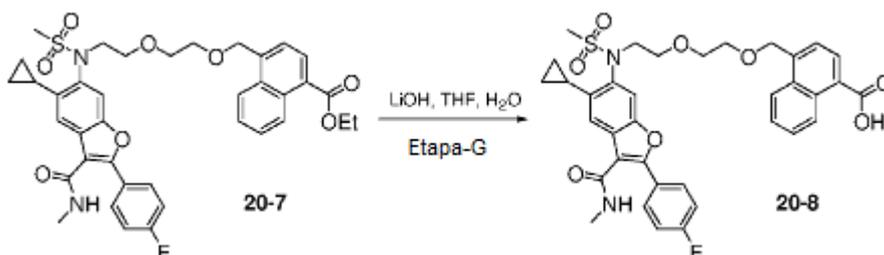
Éster etílico de ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-naftaleno-1-carboxílico (20-7).



[00762] A uma solução de **1-12** (250 mg, 0,62 mmol) em DMF (4 ml) foi adicionado carbonato de potássio (257 mg, 1,86 mmol) seguido por **20-6** (295 mg, 0,74 mmol), a quantidade catalítica de TBAI, então, agitado a 70°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até

TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (15 ml) e secada com Na₂SO₄, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 100 a 200 (40% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **20-7** (180 mg, 0,25 mmol, 39% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 703,3 (M+1)⁺.

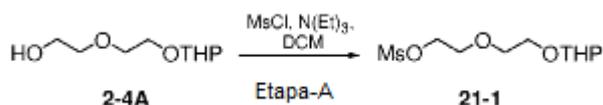
Ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonyl-amino}-etóxi)-etoximetil]-naftaleno-1-carboxílico (20-8).



[00763] A uma solução de **20-7** (100 mg, 0,14 mmol) em MeOH, THF e água (1:4:1; 6 ml) foi adicionado LiOH.H₂O (28 mg, 0,71 mmol) e agitado à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura de reação foi neutralizada com 1N de HCl e, então, extraída com EtOAc (3 X 25 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada. O composto bruto foi purificado por TLC preparativa para proporcionar **20-8** (30 mg, 0,04 mmol, 31% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 673,5 (M+1)⁺.

EXEMPLO 21

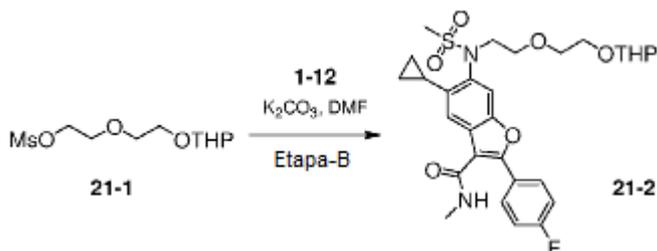
Metanossulfonato de 2-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-etóxi)-etila (21-1).



[00764] A uma solução agitada de **2-4A** (300 mg, 1,57 mmol) em DCM, foi adicionada trietilamina (0,3 ml, 1,88 mmol) a 0°C. Após 5 min, cloreto de mesila (0,15 ml, 1,88 mmol) foi adicionado à mistura de

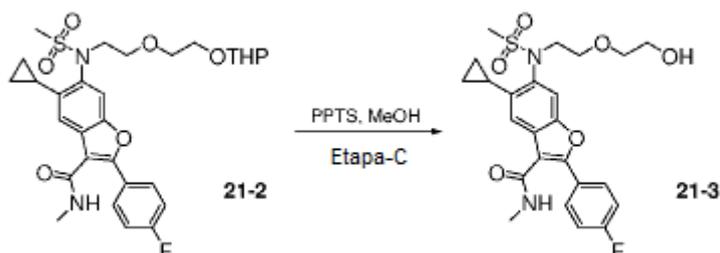
reação à mesma temperatura, então, a reação foi aquecida para agitação à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com DCM (3 X 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para proporcionar **21-1** (390 mg, 1,45 mmol, 92% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-(2-(tetra-hidro-2H-pirani-óxi)etóxi)etil)-metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (21-2).



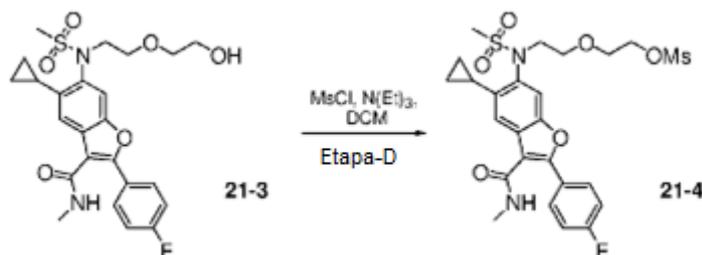
[00765] A uma solução agitada de **1-12** (300 mg, 0,75 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (309 mg, 2,24 mmols) seguido por **21-1** (237 mg, 0,89 mmol), quantidade catalítica de iodeto de tetrabutilamônio a 80°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (2 X 40 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada à pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 2% de MeOH-DCM para proporcionar **21-2** (312 mg, 0,54 mmol, 73% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 572,8 (M-1)⁻.

5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-(2-hidroxietóxi)-etil)-metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (21-3).



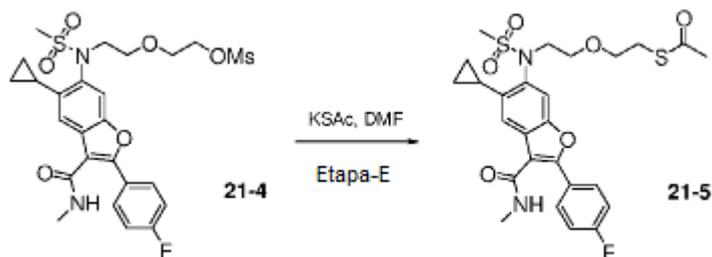
[00766] A uma solução agitada de **21-2** (312 mg, 0,54 mmol) em MeOH (6 ml) foi adicionado *p*-toluenossulfonato de piridínio (30 mg, 0,11 mmol) a 0°C e agitado à TA durante 16 horas. Os solventes foram destilados sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi extraído com EtOAc (3 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada à pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 5% de acetona-DCM para proporcionar **21-3** (200 mg, 0,4 mmol, 76%) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z 491,4 (M+1)⁺.

Éster **2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonyl-amino}-etóxi)-etílico de ácido metanossulfônico (21-4).**



[00767] A uma solução agitada de **21-3** (40 mg, 0,08 mmol) em DCM, foi adicionada trietilamina (0,02 ml, 0,19 mmol) a 0°C. Após 5 min, cloreto de mesila (0,007 ml, 0,09 mmol) foi adicionado à mistura de reação à mesma temperatura. Permitiu-se que a mistura de reação fosse agitada à TA durante duas horas. Após isso, a mistura de reação foi diluída com água e extraída com DCM (2 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada à pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para obter **21-4** (41 mg, 0,07 mmol, 90% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z = 569,4 (M+1)⁺.

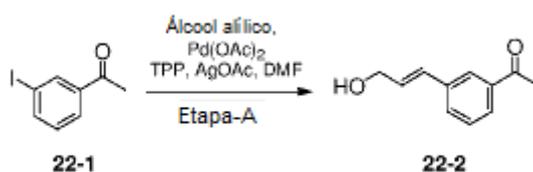
Éster S-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etílico] de ácido tioacético (21-5).



[00768] A uma solução agitada de **21-4** (41 mg, 0,7 mmol) em DMF (2 ml), tioacetato de potássio (KSAc; 8,15 mg, 0,072 mmol) foi adicionado lentamente a 0°C e agitado à TA durante 16 horas. A mistura de reação foi diluída com água (15 ml), extraída com EtOAc (3 X 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 15 ml) e secadas com Na₂SO₄ e concentradas à pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) com uso de 10% de EtOAc/ hexano para proporcionar **21-5** (16 mg, 0,029 mmol, 41% de rendimento) como um sólido incolor. MS (ESI): m/z 548,6 [M+1]⁺.

EXEMPLO 22

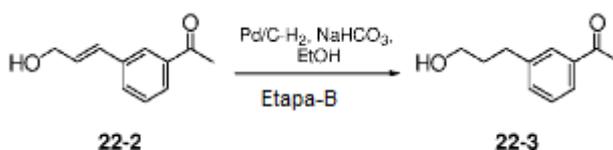
1-(3-(3-hidroxi-prop-1-en-1-il)-fenil)-etanona (22-2).



A uma solução agitada de 1-(3-iodofenil)etanona **22-1** (200 mg, 0,81 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado álcool alílico (252 mg, 4,06 mmol), AgOAc (137 mg, 0,81 mmol), TPP (21 mg, 0,081 mmol). A mistura foi purgada com argônio durante 15 min e Pd(OAc)₂ (27 mg, 0,04 mmol) foi adicionado à TA. A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 16 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com água (10 ml) extraída com EtOAc (3 X 50 ml), as camadas

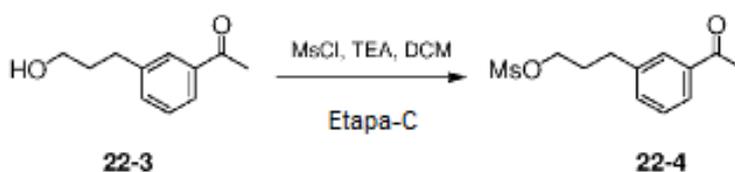
orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 40 ml) e secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (100 a 200 sílica) que usa 20 a 25% de EtOAc/éter pet. para proporcionar **22-2** (100 mg, 0,56, 69,9% de rendimento) como um líquido incolor. MS=177,1 [M+1]⁺.

1-(3-(3-hidroxipropil)-fenil)-etanona (22-3).



[00769] A uma solução agitada de **22-2** (200 mg, 1,13 mmol) em EtOH (10 ml) foi adicionado NaHCO₃ (95 mg, 1,13 mmol), Pd/C (10% p/p) 15 mg, à TA. A mistura de reação foi agitada durante 3 h sob atmosfera de H₂ (1 atm). A mistura de reação foi filtrada através de um leito de celite, lavada com EtOAc (50 ml), as camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar **22-3** (190 mg, 0,94, 95% de rendimento) como um líquido incolor.

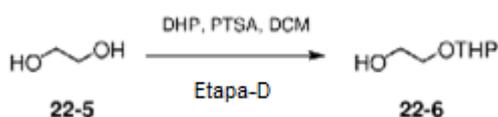
Metanossulfonato de 3-(3-acetilfenil)-propila (22-4).



[00770] Cloreto de metanossulfonila (0,137 ml, 1,68 mmol) foi adicionado a uma solução de **22-3** (250 mg, 1,40 mmol) em DCM (10 ml) e trietilamina (0,591 ml, 4,21 mmols) a 0°C e agitado à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml), extraída com DCM (3 X 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 15% de EtOAc em hexanos para proporcionar **22-4** (180 mg,

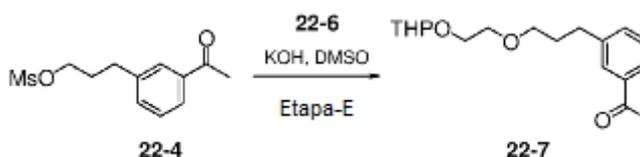
0,703 mmol, 50,1% de rendimento) como um líquido incolor. MS = 257,1 [M+1]⁺.

2-((tetra-hidro-2H-piran-2-il)-óxi)-etanol (22-6).



[00771] A uma solução agitada de etano-1,2-diol **22-5** (5 g, 80,6 mmols) em DCM (50 ml) foi adicionado DHP (6,4 g, 76,61 mmols) e PTSA (1,53 g, 8,06 mmols) a 0°C e agitado à TA durante 4 horas. A mistura de reação foi diluída com água (150 ml), extraída com DCM (3 X 200 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 100 ml) e secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc-éter pet. para proporcionar **22-6** (1,2 g, 8,21, 10,2% de rendimento) como líquido amarelo pálido.

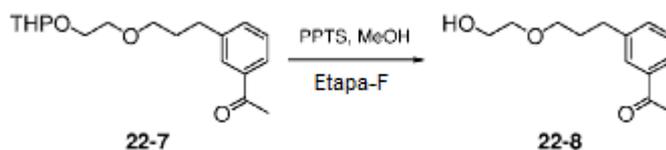
1-(3-(3-(2-((tetra-hidro-2H-piran-2-il)-óxi)-etóxi)-propil)-fenil)etanona (22-7).



[00772] A uma solução agitada de **22-6** (926 mg, 6,3 mmols) em DMSO (6 ml) foi adicionado NaOH (284 mg, 5,07 mmols) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 30 min. **22-4** (650 mg, 2,53 mmols) em DMSO (4 ml) foi adicionado à mistura de reação a 0°C durante 5 min. e a reação foi continuada à TA durante uma hora. A mistura de reação foi arrefecida com água fria (100 ml) e extraída com EtOAc (3 X 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 200 ml), salmoura (150 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 15% de EtOAc/hexanos para proporcionar **22-7**

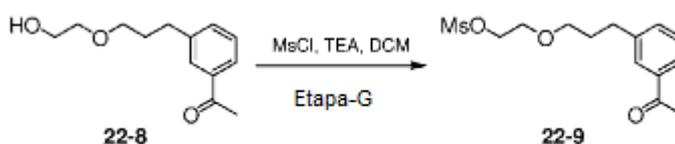
(420 mg, 1,37 mmol, 54,5% de rendimento) como um líquido espesso incolor. MS = 324,1 [M+1]⁺.

1-(3-(3-(2-hidroxietóxi)-propil)-fenil)etanona (22-8).



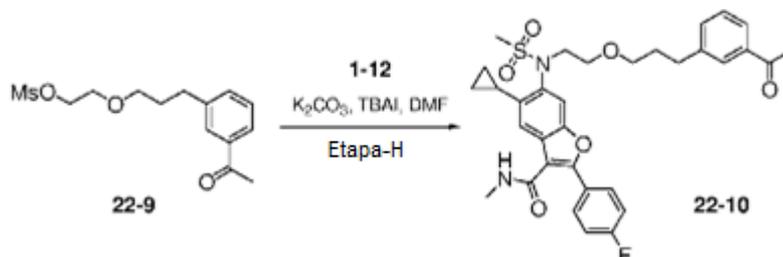
[00773] A uma solução agitada de **22-7** (400 mg, 1,3 mmol) em MeOH (10 ml) foi adicionado PPTS (70 mg, 0,26 mmol) a 0°C e agitado à TA durante 16 horas. Os solventes foram destilados sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi extraído com EtOAc (3 X 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas para proporcionar **22-8** (210 mg, 0,945 mmol, 72,4% de rendimento) como um líquido gomoso incolor.

Metanossulfonato de 2-(3-(3-acetilfenil)-propóxi)-etila (22-9).



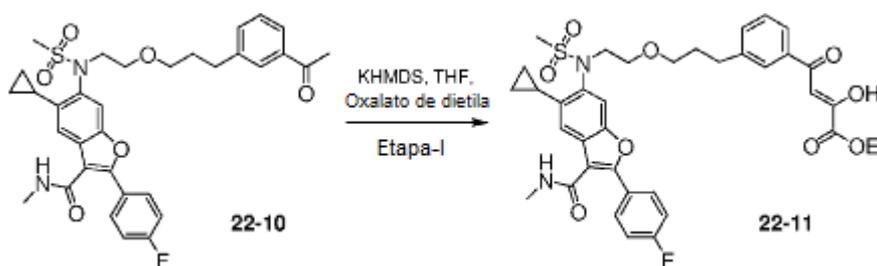
[00774] Cloreto de metanossulfonila (0,1 ml, 1,29 mmol) foi adicionado a uma solução de **22-8** (210 mg, 0,95 mmol) em DCM (50 ml) e trietilamina (0,4 ml, 2,8 mmol) a 0°C e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml), extraída com DCM (3 X 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc em hexanos para proporcionar **22-9** (220 mg, 0,733 mmol, 77,7% de rendimento) como líquido gomoso.

6-(N-(2-(3-(3-acetilfenil)-propóxi)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (22-10).



[00775] A uma solução agitada de **1-12** (100 mg, 0,24 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (103 mg, 0,74 mmol) seguido por **22-9** (110 mg, 0,37 mmol), quantidade catalítica de TBAI a 80°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (75 ml), lavada com água (2 X 40 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc:éter pet. para proporcionar **22-10** (110 mg, 0,181 mmol, 73,3% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS = 607,11 [M+1]⁺.

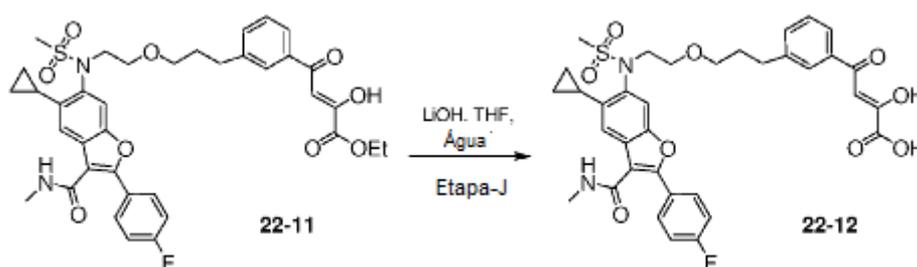
Éster etílico de ácido4-{3-[3-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-propil]-fenil}-2-hidróxi-4-oxo-but-2-enoico (22-11).



[00776] A uma solução agitada de **22-10** (50 mg, 0,082 mmol) em THF (3 ml) foi adicionado KHMDS (0,247 ml, 0,24 mmol) a -78°C, e a mistura de reação foi aquecida até -55°C durante uma hora. Então, oxalato de dietila (0,048 ml, 0,31 mmol) foi adicionado à mistura de reação a -78°C e a mistura de reação foi aquecida até -55°C durante 2 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi arrefecida com solução de cloreto de amônio, extraída em EtOAc (3 X 40 ml). As ca-

madras orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 20 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash que usa sílica neutra (100 a 200 sílica) a 2% de MeOH-DCM para proporcionar (40 mg, composto bruto) **22-11** como uma massa gomosa marrom. MS = 707,24 [M+1]⁺.

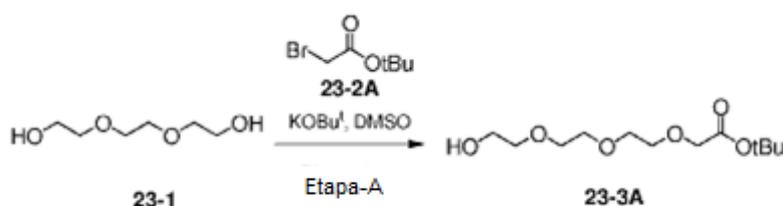
Ácido **4-(3-(3-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metil sulfonamido)-etóxi)-propil)-fenil)-2-hidróxi-4-oxobut-2-enoico (22-12).**



[00777] A uma solução agitada de **22-11** (40 mg, 0,056 mmol) em THF e água (1 ml; (1:1)) foi adicionado LiOH (8 mg, 0,33 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 5 h. Após a conclusão da reação (TLC), os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, o resíduo foi extraído com éter (50 ml). Então, camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (5 ml) seguida por extração com EtOAc (3 X 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 20 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para obter **22-12** (4 mg) como massa espessa clara. MS = 679,1 [M+1]⁺.

EXEMPLO 23

2-(2-(2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-etóxi)acetato de *t*-butila(23-3A).



[00778] A uma solução agitada de 2,2'-(etano-1,2-

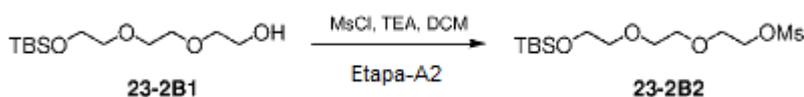
diilbis(óxi))dietanol **23-1** (5 g, 33,33 mmols) em DMSO (50 ml) foi adicionado *terc*-butóxido de potássio (2,2 g, 20 mmols) a 0°C, e 2-bromoacetato de *terc*-butila **23-2A** (2,5 ml, 15,43 mmol) foi adicionado à mistura de reação a 0°C. Então, a mistura de reação foi aquecida até 60°C e continuou em agitação durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida com água fria (100 ml) e extraída com EtOAc (3 X 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 200 ml), salmoura (150 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 40% de EtOAc/hexanos para proporcionar **23-3A** (1,2 g, 4,87 mmols, 13,6% de rendimento) como um líquido espesso amarelo. Confirmado por RMN de ¹H.

2,2,3,3-tetrametil-4,7,10-trioxa-3-siladodecan-12-ol (23-2B1):



[00779] A uma solução agitada de **23-1** (20 g, 133,33 mmols) em diclorometano (100 ml) foi adicionado imidazol (5,4 g, 79,99 mmols) e TBDMSCl (10,0 g, 66,66 mmols) a 0°C e agitado até TA durante 10 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (200 ml) e lavada com água (2 X 100 ml) e salmoura (50 ml). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de acetato de etila/éter pet. gerou **23-2B1** (10 g, 37,87 mmol, 28% de rendimento) como um líquido incolor.

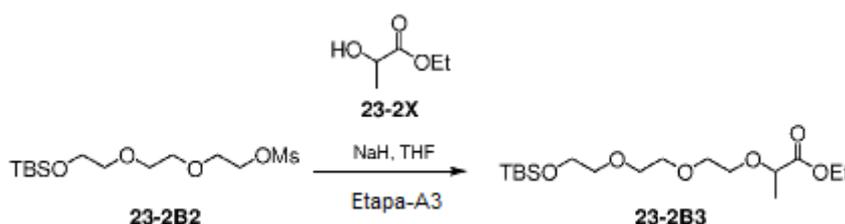
Metanossulfonato de 2,2,3,3-tetrametil-4,7,10-trioxa-3-siladodecan-12-ila (23-2B2).



[00780] Cloreto de metanossulfonila (1,5 ml, 18,93 mmols) e trieti-

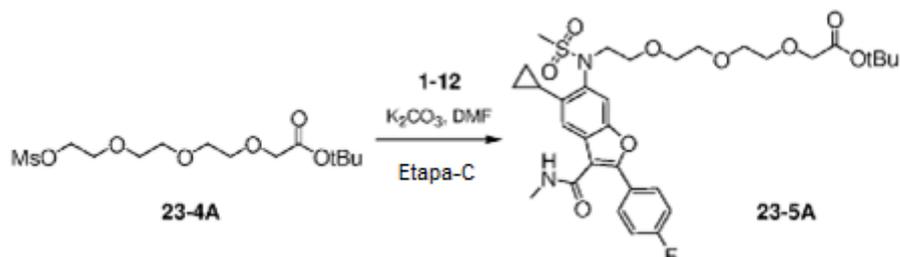
lamina (3,2 ml, 22,72 mmols) foram adicionados a uma solução de **23-2B1** (5 g, 18,93 mmols) em DCM (100 ml) a 0°C e agitados à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com água (25 ml), extraída com DCM (3 X 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaHCO₃ saturada (10 ml), salmoura (25 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. Esse composto bruto foi purificado cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 15% de EtOAc/hexanos para proporcionar **23-2B2** (1,1 g, 3,21 mmols, 85% de rendimento) como um líquido incolor.

2,2,3,3,14-pentametil-4,7,10,13-tetraoxa-3-silapentadecan-15-oato de etila (23-2B3).



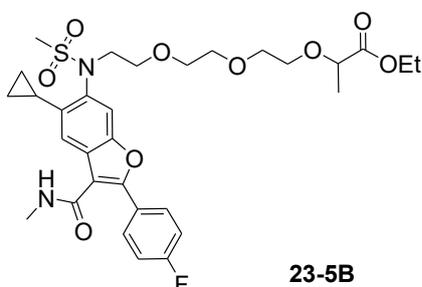
[00781] A uma solução agitada de **23-2X** (0,35 g, 2,96 mmols) em THF (5 ml) foi adicionado NaH (0,23 g, 5,92 mmols) em THF (10 ml) a 0°C, e a reação foi continuada à TA durante 30 min. **23-2B2** (1,1 g, 3,21 mmols) em THF (5 ml) foi adicionado à mistura de reação a 0°C durante 5 min, e a reação foi aquecida até TA e continuada em agitação durante 16 horas. A mistura de reação arrefecida com água fria (50 ml) e foi extraída com EtOAc (3 X 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 20 ml), salmoura (15 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar **23-2B3** (0,14 g, 0,38 mmol, 11% de rendimento) como um líquido incolor.

Éster terc-butílico de ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino)-etóxi]-etóxi]-acético (23-5A).



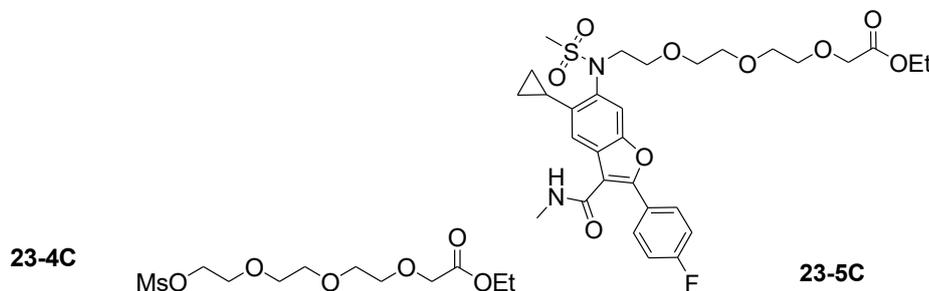
[00783] A uma solução agitada de **1-12** (0,1 g, 0,24 mmol) em DMF (15 ml) foi adicionado carbonato de potássio (0,10 g, 0,74 mmol) seguido por **23-4A** (0,12 g, 0,37 mmol), quantidade catalítica de TBAI a 80°C durante 10 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (25 ml) lavada com água (2 X 20 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc/éter pet. para proporcionar **23-5A** (0,06 g, 0,09 mmol, 62% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 693,3 (M+1)⁺.

[00784] **Éster etílico de ácido 2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino)-etóxi]-etóxi]-etóxi}-propiónico (23-5B):**A Etapa C acima foi adaptada com o uso de **23-4B** (0,15 g, 0,37 mmol) para preparar **23-5B** (0,14 g, 59%). MS (ESI): m/z 635,1 (M+1)⁺.



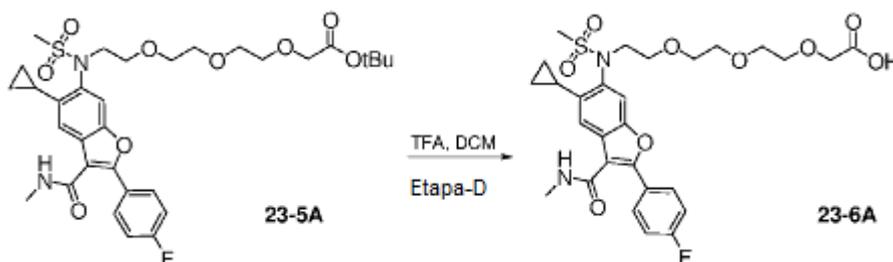
[00785] **Éster etílico de ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino)-etóxi]-etóxi]-acético (23-5C):**A Etapa C acima também foi

adaptada com o uso de **23-4C** (382 mg, 1,22 mmol) para preparar **23-5C** (355 mg 70%). MS (ESI): m/z 621,1 (M+1)⁺.



MÉTODO A:

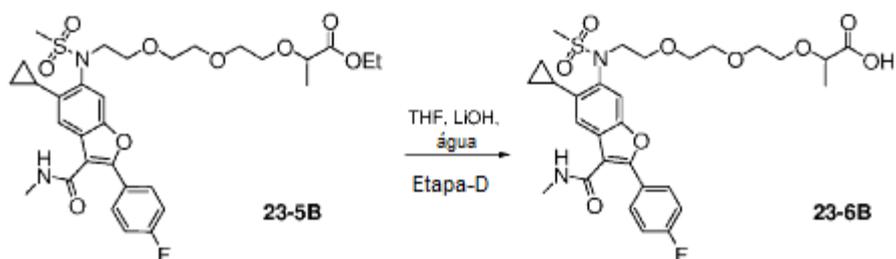
[00786] **Ácido** {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-acético (**23-6A**).



[00787] A uma solução agitada de **23-5A** (0,06 g, 0,09 mmol) em DCM (3 ml) foi adicionado TFA (1 ml) a 0°C e a reação foi continuou em agitação à TA durante uma hora. Após a conclusão da reação (TLC), os solventes foram removidos por rotavapor. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 2% de MeOH/ DCM para proporcionar **23-6A** (0,005 g, 0,008 mmol, 8,9% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 615,3 (M+23)⁺.

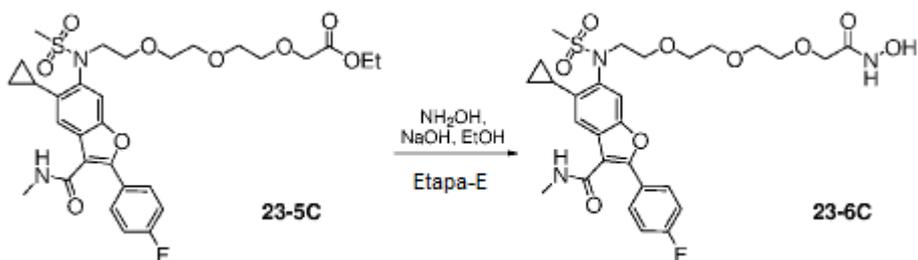
MÉTODO B:

Ácido 2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico (**23-6B**).



[00788] A uma solução agitada de **23-5B** (0,14 g, 0,220 mmol) em THF e água (8 ml; 4:1) foi adicionado LiOH (0,02 g, 0,66 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 3 horas. Após a conclusão da reação (TLC), os solventes evaporaram em evaporador giratório, o resíduo foi extraído com éter (20 ml). Então, a camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (5 ml) seguida por extração com EtOAc (3 X 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 25 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por lavagem com pentano e éter para proporcionar **23-6B** (0,08 g, 0,13 mmol, 60% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 607,0 (M+1)⁺.

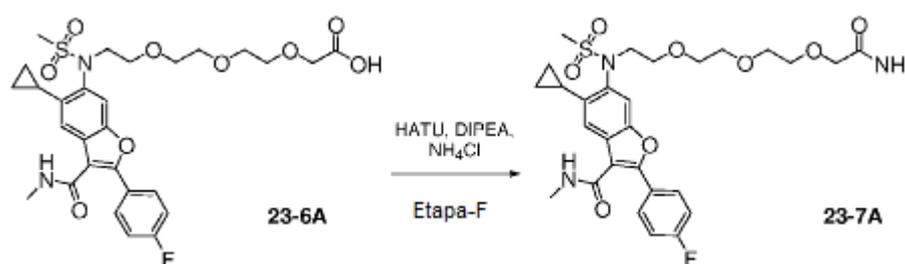
Metilamida de ácido 5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-6-({2-[2-(2-hidroxicarbamoilmetóxi-etóxi)-etóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-benzofuran-3-carboxílico(23-6C).



[00789] A uma solução agitada de NH₂OH.HCl (1 g, 14,34 mmols) em MeOH (1,5 ml) foi adicionado KOH (1,2 g, 21,51 mmols) em MeOH a 0°C. A solução recém-preparada de hidroxilamina (2 ml) em MeOH foi adicionada à solução de **23-5C** (50 mg, 0,08 mmol) em MeOH a 0°C e a reação foi continuada à TA durante uma hora. Após a conclusão da reação (TLC), os solventes foram evaporados sob pressão re-

duzida, então, a água foi adicionada e neutralizada com 1N de HCl (5 ml) seguida por extração com EtOAc (3 X 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 20 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado com TLC preparativa para proporcionar **23-6C** (15 mg, 0,02 mmol, 30% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 608,7 (M+1)⁺.

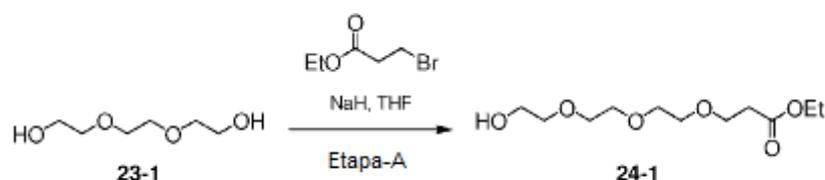
Metilamida de ácido 6-({2-[2-(2-Carbamoilmetóxi-etóxi)-etóxi]-etil}-metanossulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-benzofuran-3-carboxílico(23-7A).



[00790] A uma solução agitada de **23-6A** (0,03 g, 0,50 mmol) em DCM (20 ml) foi adicionado HATU (0,57 g, 1,52 mmol), DIPEA (0,4 ml, 2,53 mmols) e cloreto de amônio (0,054 g, 1,01 mmol) a 0°C e agitado à TA durante 4 horas. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com DCM (3 X 25 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (25 ml), secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 5% de MeOH-DCM para proporcionar **23-7A** (0,15 g, 0,25 mmol, 51% de rendimento) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z 592,2 (M+1)⁺.

EXEMPLO 24

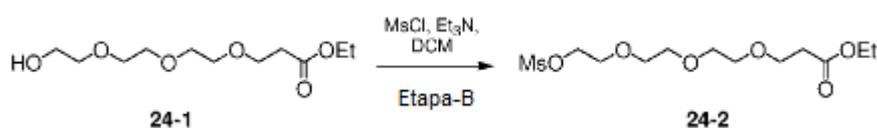
3-(2-(2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-etóxi)-propanoato de etila (24-1).



[00791] A uma solução agitada de 2,2'-(etano-1,2-

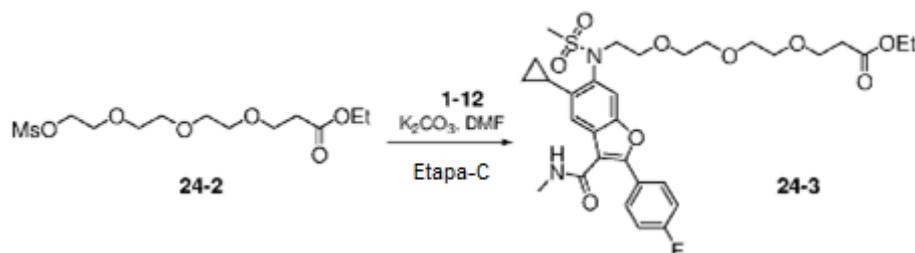
diilbis(óxi))dietanol **23-1** (2 g, 13,3 mmols) em THF (30 ml) foi adicionado NaH (0,48 g, 0,012 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante duas horas. 3-bromopropanoato de etila (2,16 g, 0,012 mmol) em THF (10 ml) foi adicionado à mistura de reação a 0°C durante 5 min e a reação foi continuada à TA durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida com água fria (100 ml) e extraída com EtOAc (3 X 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 50 ml), salmoura (50 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (230-400 sílica) que usa 50% de EtOAc/hexanos para proporcionar **24-1** (150 mg, 0,6 mmol, 5% de rendimento) como um líquido incolor.

2-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-etoxietanol (24-2).



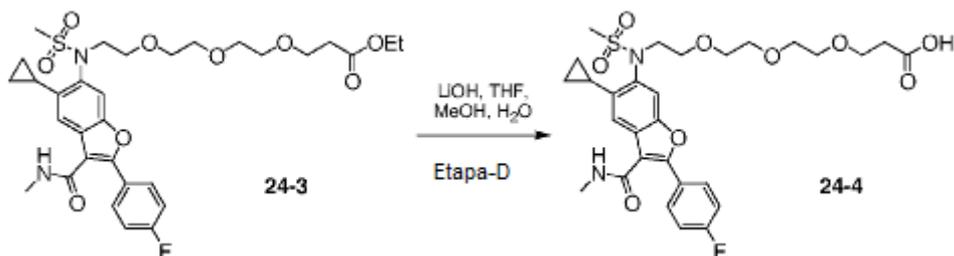
[00792] A uma solução agitada de **24-1** (500 mg, 2 mmols) em DCM (5 ml) foi adicionada trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmols) e cloreto de metanossulfonila (0,2 ml, 2,4 mmols) a 0°C e agitada à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (40 ml) e lavada com água (2 X 20 ml), salmoura (20 ml) e secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de 230-400 cromatografia em coluna de sílica-gel que usa 80% de EtOAc/hexanos para proporcionar **24-2** (390 mg, 1,18 mmol, 60% de rendimento) como um líquido incolor.

Éster etílico de ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico (24-3).



[00793] A uma solução de **1-12** (370 mg, 0,92 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (470 mg, 1,15 mmol) seguido por **24-2** (380 mg, 1,15 mmol), quantidade catalítica de TBAI e agitado a 70°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (30 ml), lavada com água (2 X 20 ml), salmoura (15 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 230 a 400 que usa 5% de acetona em DCM para proporcionar o composto de titulação **24-3** (420 mg, 0,66 mmol, 71% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 634,80 (M+1)⁺.

Ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico (24-4).

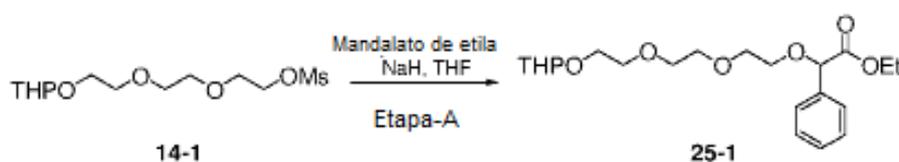


[00794] A uma solução agitada de **24-3** (250 mg, 0,4 mmol) em THF e água (4 ml, 4:1) foi adicionado LiOH (56 mg, 2,0 mmols) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação (TLC), os solventes foram evaporados em evaporador giratório. O resíduo bruto foi extraído com éter (2 X 30 ml). A camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (10 ml) seguida por extração com EtOAc

(3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por lavagens com éter dietílico e pentano para proporcionar **24-4** (50 mg, 0,08 mmol, 20% de rendimento) como sólido branco. MS (ESI): m/z 606,85 (M+1)⁺.

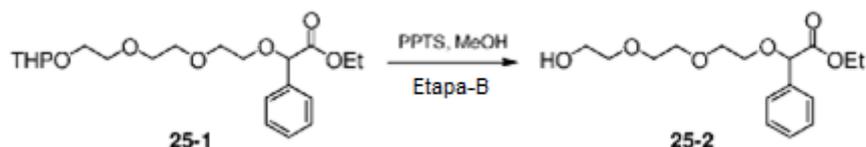
EXEMPLO 25

2-fenil-2-(2-(2-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-etóxi)-etóxi)-etóxi)acetato de etila (25-1).



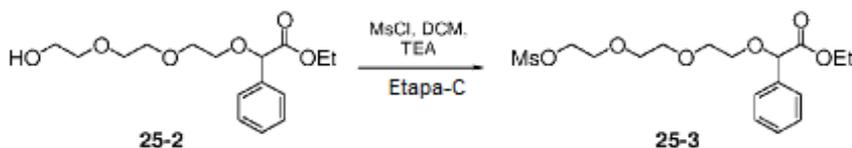
[00795] A uma solução agitada de mandalato de etila (0,6 g, 3,33 mmols) em THF (30 ml) foi adicionado NaH (0,16 g, 42,1 mmols) a 0°C, e a reação foi continuada à TA durante 30 min. Metanossulfonato de 2-(2-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)-etóxi)-etóxi)-etila **14-1** (1,14 g, 3,66 mmols) em THF (10 ml) foi adicionado à mistura de reação a 0°C durante 5 min, e a reação foi aquecida até TA e continuou em agitação durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida com água fria (50 ml) e extraída com EtOAc (3 X 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 20mL), salmoura (15 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar **25-1** (0,14 g, 0,36 mmol, 11% de rendimento) como um líquido espesso amarelo. MS (ESI): m/z 414,3 (M+18)⁺.

2-(2-(2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-etóxi)-2-fenilacetato de etila (25-2).



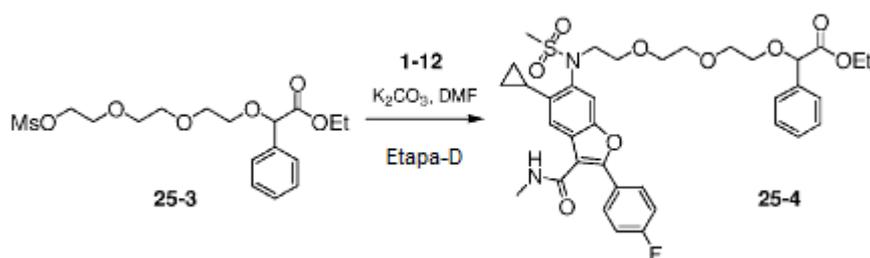
[00796] A uma solução agitada de **25-1** (1,6 g, 4,04 mmols) em MeOH (20 ml) foi adicionado *p*-toluenossulfonato de piridínio (0,1 g, 0,40 mmol) a 0°C, e agitado à TA durante uma hora. Os solventes foram destilados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi extraído com EtOAc (3 X 20 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 5% de MeOH/DCM para proporcionar **25-2** (0,74 g, 2,37 mmol, 58% de rendimento) como um líquido espesso amarelo. MS (ESI): m/z 330,2 (M+18)⁺.

Éster etílico de ácido{2-[2-(2-metanossulfonilóxi-etóxi)-etóxi]-etóxi}-fenil-acético (25-3).



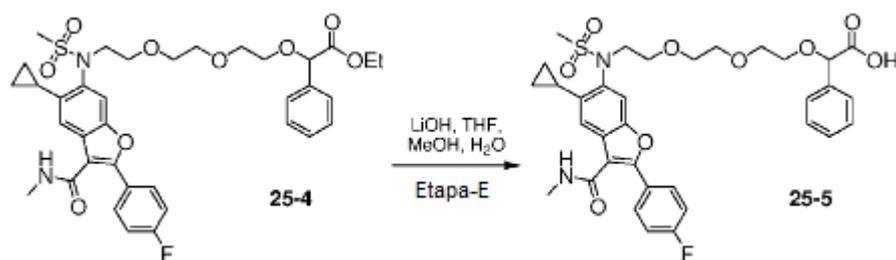
[00797] Cloreto de metanossulfonila (0,1 ml, 1,28 mmol) foi adicionado a uma solução de **25-2** (0,4 g, 1,28 mmol) em DCM (10 ml) e trietilamina (0,27 ml, 1,92 mmol) a 0°C e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com água (25 ml), extraída com DCM (3 X 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc em hexanos para proporcionar **25-3** (0,4 g, 1,025 mmol, 80% de rendimento) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z 408,2 (M+18)⁺.

Éster etílico de ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-fenil-acético (25-4).



[00798] A uma solução agitada de **1-12** (0,29 g, 0,721 mmol) em DMF (15 ml) foi adicionado K_2CO_3 (0,2 g, 2,163 mmols) seguido por **25-3** (0,33 g, 0,86 mmol), quantidade catalítica de TBAI a 80°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (25 ml) lavada com água (2 X 20 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 5% de MeOH-DCM para proporcionar **25-4** (0,2 g, 0,28 mmol, 40% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 718,9 (M+23)⁺.

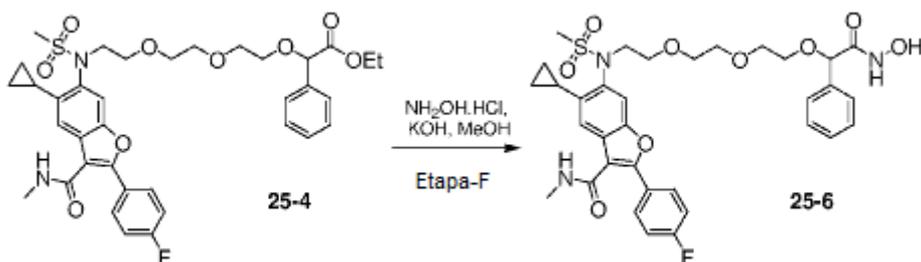
Ácido{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonyl-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-fenil-acético (25-5).



[00799] A uma solução agitada de **25-4** (0,08 g, 0,114 mmol) em THF e água (6 ml; 4:1) foi adicionado LiOH (0,02 g, 0,46 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante duas horas. Após a conclusão da reação (por TLC), solventes foram evaporados em evaporador giratório, o resíduo foi extraído com éter (25 ml). A camada aquosa foi neutralizada com 1N de HCl (5 ml) seguida por extração com EtOAc (3 X 15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 15mL), secadas com Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por lavagem com pentano e éter obtendo-se **25-5**

(40 mg, 0,06 mmol, 52% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 669,1 (M+1)⁺.

Metilamida de ácido 5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-6-[(2-{2-[2-(hidroxicarbamoil-fenil-metóxi)-etóxi]-etóxi}-etil)-metanossulfonil-amino]-benzofuran-3-carboxílico (25-6).



[00800] A uma solução agitada de cloridrato de hidroxilamina (1 g, 14,34 mmols) em MeOH (1,5 ml) foi adicionado KOH (1,2 g, 21,51 mmol) em MeOH a 0°C. A solução recém-preparada de hidroxilamina (1 ml) em MeOH foi adicionada à solução de **25-4** (150 mg, 0,22 mmol) em MeOH a 0°C e a reação foi continuada à TA durante uma hora. Após a conclusão da reação (TLC), os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, então, a água foi adicionada e neutralizada com 1N de HCl (5 ml) seguida por extração com EtOAc (3 X 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 20 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado com TLC preparativa para proporcionar **25-6** (70 mg, 0,12 mmol, 50% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 683,9 (M+1)⁺.

EXEMPLO 26

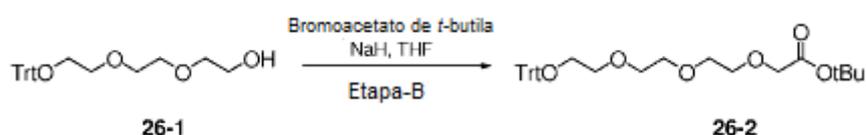
2-(2-(2-(tritolóxi)-etóxi)-etóxi)-etanol (26-1).



[00801] A uma solução agitada de **23-1** (1 g, 6,66 mmols) em DCM (25 ml) foi adicionado cloreto de tritila (1,67 g, 5,99 mmols) e trietilamina (1,7 ml, 13,32 mmols) a 0°C e a agitação foi continuada à TA du-

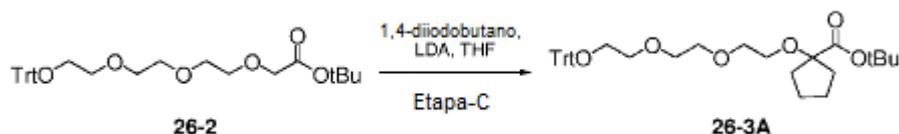
rante 4 horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com água (2 x 50 ml) e extraída com DCM (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram evaporadas sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 25% de EtOAc/éter pet. para proporcionar **26-1** (900 mg, 2,29 mmol, 34% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

1-(2-(2-(2-(tritolóxi)-etóxi)-etóxi)-etóxi)ciclopentanocarboxilato de terc-butila (26-2).



[00802] A uma solução de **26-1** (8 g, 20,4 mmols) em THF (100 ml) foi adicionado NaH (880 mg, 18,37 mmols) em porções a 0°C, então, agitado durante uma hora e, então, adicionada a solução de t-butilbromoacetato (8 g, 40,82 mmols) em THF (50 ml) a 0°C e agitada à TA durante 24 horas. A mistura de reação foi arrefecida com solução de cloreto de amônio saturada (300 ml) e diluída com EtOAc (400 ml), lavada com água (100 ml), e secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto bruto. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (10% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **26-2** (4,5 g, 8,9 mmols, 43% de rendimento) como um líquido gomoso incolor. MS (ESI): m/z 524,2 (M+1)⁺.

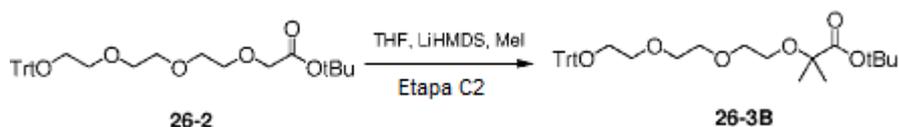
1-(2-(2-(2-(tritolóxi)-etóxi)-etóxi)-etóxi)ciclopentanocarboxilato de terc-butila (26-3A).



[00803] A uma solução de **26-2** (500 mg, 0,98 mmol) e 1,4-diiodobutano (459 mg, 1,48 mmol) em THF (10 ml) foi adicionado

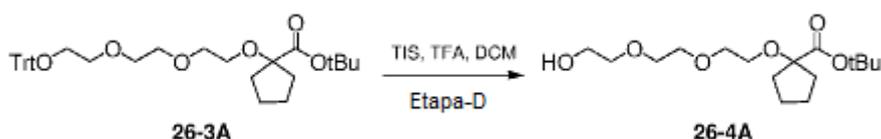
diisopropilamida de lítio (LDA; 2 M em THF) (1,97 ml, 1,97 mmol) em -40°C e a reação foi agitada à TA durante uma hora. A reação foi arrefecida com solução de NH₄Cl saturada (50 ml) e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (20 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (10% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **26-3A** (170 mg, 0,30 mmol, 40% de rendimento) como um líquido oleoso incolor. Confirmado por RMN de ¹H.

12,12-dimetil-1,1,1-trifenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-oato de terc-butila (26-3B).



[00804] A uma solução de **26-2** (700 mg, 1,78 mmol) em THF (10 ml) a -78°C foi adicionado LiHMDS (1 M em THF) (4,1 ml, 4,1 mmols) seguido por iodeto de metila (0,4 ml, 5,35 mmols) em THF (8 ml) foi adicionado e agitado à mesma temperatura durante duas horas. A mistura de reação foi arrefecida com solução de cloreto de amônio saturada (50 ml) e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (20 ml) e secada com Na₂SO₄. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (5% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **26-3B** (500 mg, 0,93 mmol, 67% de rendimento) como um líquido oleoso incolor. MS (ESI): m/z 566,3[M+1]⁺.

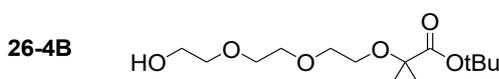
5-((5-hidroxipentil)-óxi)-2-metilpentanoato de terc-butila (26-4A).



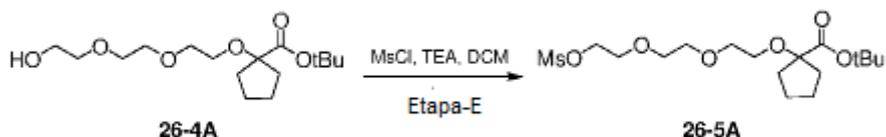
[00805] A uma solução de **26-3A** (1,5 g, 2,67 mmols) em DCM (15 ml) foram adicionados 3,8 ml de triisopropilsilano e 0,8 ml de TFA a

0°C e agitados durante 5 min. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (60% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **26-4A** (800 mg, 2,51 mmol, 94% de rendimento) como um líquido oleoso incolor.

[00806] **(26-3B)** (500 mg, 0,94 mmol) foi substituído por **[26-3A** no procedimento acima para preparar **[26-4B** (210 mg, 77%).

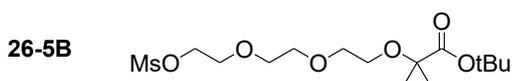


Éster terc-butílico de ácido etil 4-((2-(2-hidroxietóxi)-etóxi)-metil)-1-naftoato1-{2-[2-(2-metanossulfonilóxi-etóxi)-etóxi]-etóxi}-ciclopentanocarboxílico (26-5A).



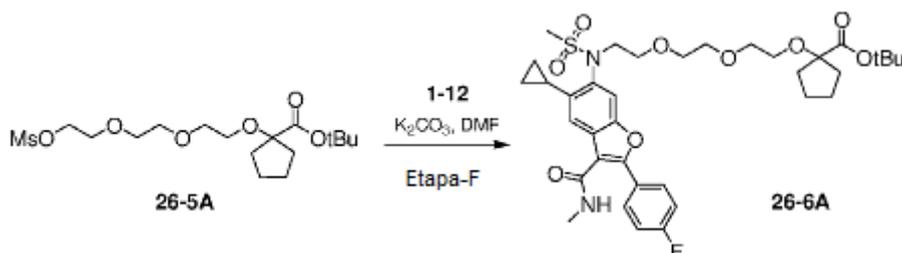
[00807] Cloreto de metanossulfonila (430 mg, 3,77 mmols) a 0°C foi adicionado a uma solução de **26-4A** (800 mg, 2,51 mmols) em DCM (10 ml) e trietilamina (635 mg, 6,28 mmols) e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (100 ml) e lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de filtro de sílica-gel 100 a 200 para proporcionar **26-5A** (600 mg, 1,515 mmol, 60% de rendimento) como um líquido oleoso marrom pálido.

[00808] A Etapa E acima foi adaptada com o uso de **26-4B** (210 mg, 0,72 mmol) substituído por **26-4A** para preparar **26-5B** (200 mg, 75%).



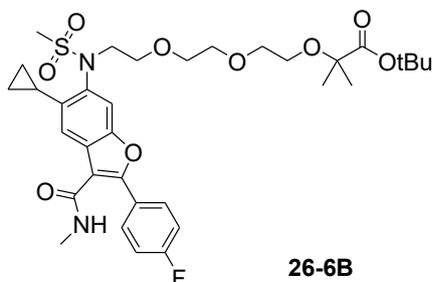
Éster terc-butílico de ácido 1-[2-(2-{2-[(5-ciclopropil-3-

metilcarbamoil-2-p-tolil-benzofuran-6-il)-metanossulfonil-amino]-etóxi}-etóxi)-etóxi]-ciclopentanocarboxílico (26-6A).

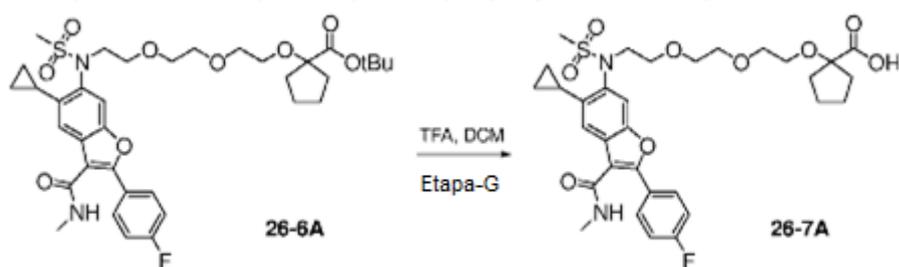


[00809] A uma solução de **1-12** (507 mg, 1,26 mmol) em DMF (6 ml) foi adicionado carbonato de potássio (528 mg, 3,78 mmols) seguido por **26-5A** (600 mg, 1,51 mmol), quantidade catalítica de TBAI, então, agitado a 70°C durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 100 a 200 (50% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **26-6A** (156 mg, 0,22 mmol, 17% de rendimento) como um líquido gomoso incolor. MS (ESI): m/z 720,3 (M+18)⁺.

[00810] **Éster *terc*-butílico de ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-2-metil-propiónico (26-6B):** **26-5B** (100 mg, 0,26 mmol) foi substituído por **26-5A** no procedimento acima para preparar **26-6B** (102 mg, 84%). MS (ESI): m/z 694,3 (M+23)⁺.

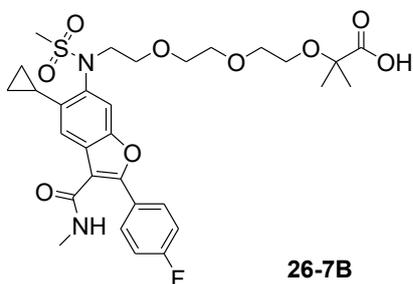


Ácido 1-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-ciclopentanocarboxílico (26-7A).

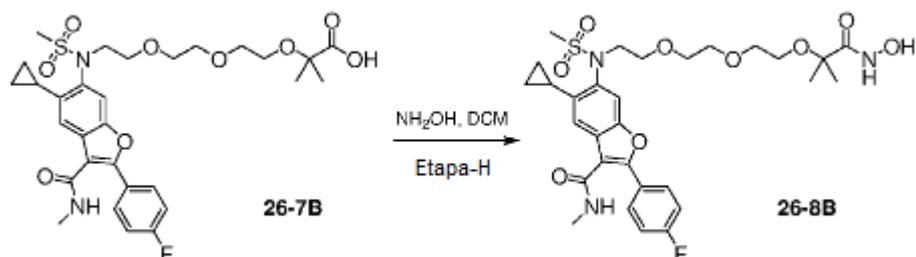


[00811] A uma solução de **26-6A** (80 mg, 0,12 mmol) em DCM (2 ml) foi adicionado TFA a 0°C e agitado à TA durante duas horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, foi adicionada água à mistura de reação e, então, extraída com DCM em excesso. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada. O composto bruto foi purificado por TLC preparativa para proporcionar **26-7A** (50 mg, 0,07 mmol, 68% de rendimento) como sólido branco. MS (ESI): m/z 646,9 (M+1)⁺.

[00812] **Ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etóxi]-2-metil-propiónico (26-7B):** Iniciando a partir da Etapa D no procedimento descrito acima, **26-3B** foi substituído por **26-3A**, e as Etapas D a G foram adaptadas para preparar **26-7B**. MS (ESI): m/z 620,95 [M+1]⁺.



Metilamida de ácido 5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-6-[(2-{2-[2-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etóxi)-etóxi]-etóxi}-etil)-metanossulfonil-amino]-benzofuran-3-carboxílico (26-8B).



[00813] A uma solução agitada de **26-7B** (30 mg, 0,048 mmol) em DCM (2 ml) foi adicionado $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (5 mg, 0,07 mmol), HATU (36,8 mg, 0,09 mmol) e DIPEA (187 mg, 1,45 mmol) a 0°C e a reação foi continuada à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação (TLC), os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, então, a água foi adicionada e neutralizada com 1N de HCl (5 ml) seguida por extração com EtOAc (3 X 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 X 20 ml), secadas com Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa para proporcionar **26-8B** (5 mg, 0,07 mmol, 16% de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI): m/z 636,26 $[\text{M}+1]^+$.

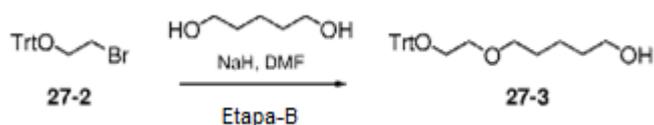
EXEMPLO 27

((2-bromoetóxi)-metanotritil)tribenzeno (27-2).



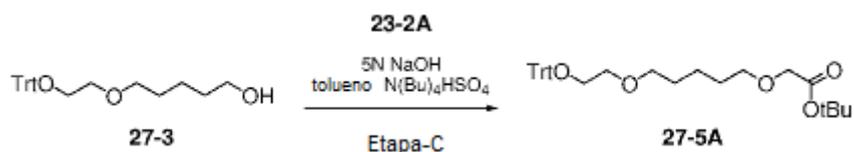
A uma solução agitada de 2-bromoetanol **27-1** (10 g, 80,0 mmols) em DCM (250 ml) foi adicionado cloreto de tritila (20 g, 72 mmols) e trietilamina (22,4 ml, 160 mmols) a 0°C . A mistura de reação foi agitada à TA durante 10 horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com DCM (3 X 500 ml). As camadas orgânicas combinadas foram evaporadas sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 5% de EtOAc/éter pet. para proporcionar **27-2** (16 g, 43,71 mmols, 54% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

5-(2-(tritolóxi)-etóxi)-pentan-1-ol (27-3).



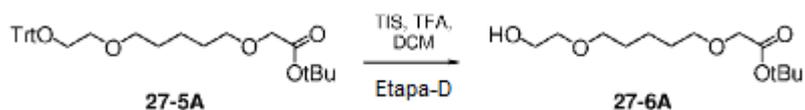
[00814] A uma solução agitada de **27-2** (3 g, 15,95 mmols) em DMF (50 ml) foi adicionado NaH (0,96 g, 23,96 mmol) a 0°C e a reação foi aquecida até TA durante 30 minutos. Pentano-1,5-diol (6 g, 17,55 mmols) em DMF (10 ml) foi adicionado à mistura de reação a 0°C durante 5 min e a reação foi continuada à TA durante 16 horas. A reação foi arrefecida com água fria (100 ml) e extraída com EtOAc (3 X 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 X 100mL), salmoura (150 ml), secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 20% de EtOAc/hexanos para proporcionar **27-3** (1 g, 2,56 mmol, 17% de rendimento) como um líquido espesso amarelo.

2-(5-(2-(tritolóxi)-etóxi)-pentilóxi)acetato de *terc*-butila (27-5A).



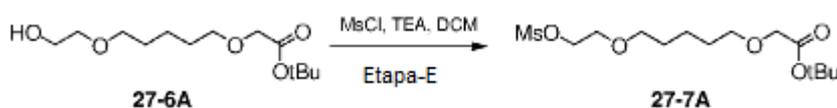
[00815] A uma solução de **27-3** (1,95 g, 10,25 mmols) e **23-2A** (1,95 g, 10,25 mmols) em tolueno (20 ml) e 5N de NaOH (aq.) (20 ml) foi adicionado sulfato de tetra *n*-butil hidrogênio amônio (800 mg, 2,05 mmols) e agitado à TA durante 48 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (6% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **27-5A** (1 g, 1,984 mmol, 77% de rendimento) como um líquido oleoso incolor.

2-(5-(2-hidroxietóxi)pentilóxi)acetato de *terc*-butila (27-6A)



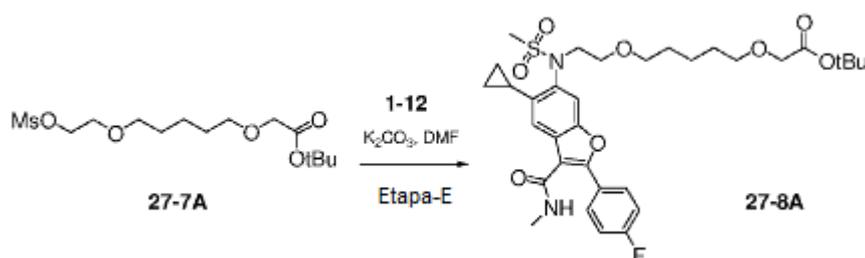
[00816] A uma solução de **27-5A** (1 g, 1,98 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado 0,5 ml de triisopropilsilano (TIS) e 0,5 ml de TFA a 0°C e agitado durante 5 min. A reação foi diluída com EtOAc (100 ml) lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (40% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **27-6A** (300 mg, 1,14 mmol, 58% de rendimento) como um líquido oleoso incolor.

Éster *terc*-butílico de ácido[5-(2-metanossulfonilóxi-etóxi)-pentilóxi]-acético (27-7A).



[00817] Cloreto de metanossulfonila (195 mg, 1,71 mmol) a 0°C foi adicionado a uma solução de **27-6A** (300 mg, 1,14 mmol) em DCM (5 ml) e trietilamina (231 mg, 2,29 mmols) e agitado à TA durante duas horas. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (50 ml) e lavada com água (50 ml), salmoura (20 ml) e secada com Na₂SO₄. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 100 a 200 (30% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **27-7A** (320 mg, 0,94 mmol, 82% de rendimento) como um líquido oleoso incolor.

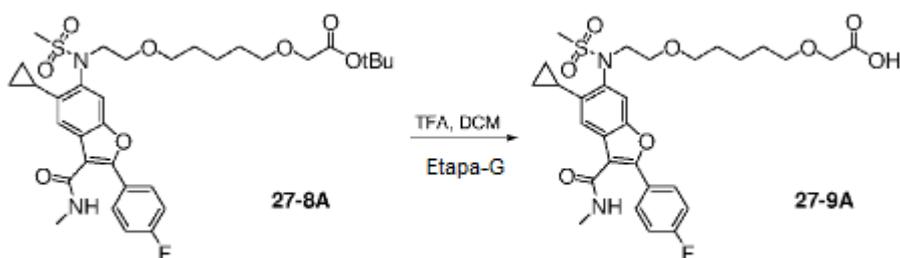
Éster *terc*-butílico de ácido[5-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-pentilóxi]-acético (27-8A).



[00818] A uma solução de **1-12** (315 mg, 0,78 mmol) em DMF (3

ml) foi adicionado carbonato de potássio (325 mg, 2,35 mmol) seguido por **27-7A** (320 mg, 0,94 mmol), quantidade catalítica de TBAI, então, agitado a 70°C durante 16 horas. A reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (20 ml) e secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 100 a 200 (40% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **27-8A** (250 mg, 0,38 mmol, 49% de rendimento) como um sólido cinza. MS (ESI): m/z 647,1 (M+1)⁺.

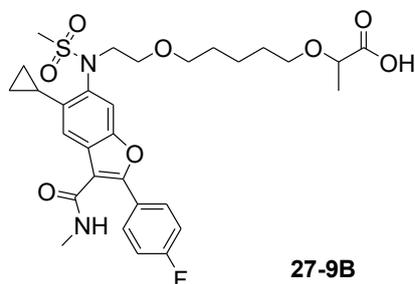
Ácido[5-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-pentilóxi]-acético (27-9A).



[00819] A uma solução de **27-8A** (50 mg, 0,07 mmol) em DCM (2 ml) foi adicionado 0,5 ml de TFA a 0°C e agitado à TA durante duas horas. Após a conclusão conforme indicado por TLC, é adicionada água à mistura de reação (20 ml) e, então, extraída com DCM em excesso (20 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada à pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por TLC preparativa para proporcionar **27-9A** (12 mg, 0,02 mmol, 25% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): m/z 589,6 (M+1)⁺.

[00820] **Ácido 2-[5-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-pentilóxi]-propiónico (27-9B):** Iniciando a partir da Etapa C no procedimento descrito acima, éster *terc*-butílico de ácido 2-bromo-

propiónico **27-4B** foi substituído por **27-4A** e as Etapas C a G foram adaptadas para preparar **27-9B**. MS (ESI): m/z 603,5 (M+1)⁺.



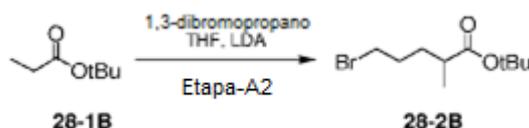
EXEMPLO 28

5-bromopentanoato de *terc*-butila (28-2A).



[00821] A uma solução de **28-1A** (5 g, 27,62 mmols) em DCM, foi adicionado cloreto de oxalila (5,2 g, 41,436 mmols) e a quantidade catalítica de DMF a 0°C e agitado à TA durante 30 min, então, foi adicionado *t*-BuOH (8,2 g, 110,49 mmols) a 0°C e agitado à TA durante 15 minutos. A mistura de reação foi completamente destilada, então, foi adicionada água (100 ml) e extraída com EtOAc (100 ml). A camada orgânica foi lavada com água (50 ml), solução de NaHCO₃ (50 ml) e secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (3% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **28-2A** (5 g, 21,18 mmol, 77% de rendimento) como um líquido oleoso incolor.

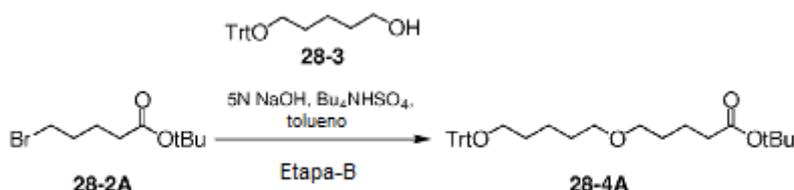
5-bromo-2-metilpentanoato de *terc*-butila (28-2B).



[00822] A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido propiónico **28-1B** (300 mg, 2,30 mmols) em THF (5 ml) foi adicionado 1,3-dibromopropano (0,35 ml, 3,46 mmols) e LDA em THF (2,3 ml, 4,61

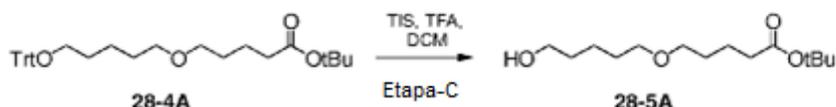
mmols) a -40°C e agitado durante duas horas. A reação foi arrefecida com solução de cloreto de amônio saturada e extraída com EtOAc (100 ml) lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na_2SO_4 e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (40% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **28-2B** (290 mg, 1,16 mmol, 51% de rendimento) como um líquido oleoso amarelo pálido.

5-(5-(tritolóxi)-pentilóxi)-pentanoato de *terc*-butila (**28-4A**).



[00823] A uma solução de 5-tritolóxi-pentan-1-ol **28-3** (551 mg, 1,588 mmol) e **28-2A** (1,5 g, 6,35 mmols) em tolueno (6 ml) e 5N de NaOH aq. (20 ml) foi adicionado sulfato de tetra *n*-butil hidrogênio amônio (495 mg, 1,27 mmol) e agitado a 50°C durante 48 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml) e secada com Na_2SO_4 , e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (3% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **28-4A** (220 mg, 0,43 mmol, 27% de rendimento) como um líquido oleoso incolor.

5-((5-hidroxipentil)-óxi)-pentanoato de *terc*-butila (**28-5A**).



[00824] A uma solução de **28-4A** (220 mg, 0,44 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado triisopropilsilano (TIS; 5 ml) e TFA (0,1 ml) a 0°C e agitado durante 5 minutos. A reação foi diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (25 ml) e secada com Na_2SO_4 , e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto

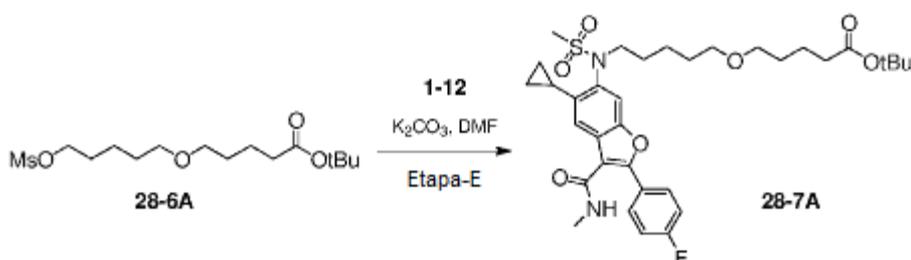
foi purificado com o uso de cromatografia de sílica-gel (50% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **28-5A** (40 mg, 0,15 mmol, 33% de rendimento) como um líquido oleoso incolor.

5-((5-((metilsulfonil)-óxi)-pentil)-óxi)-pentanoato de *terc*-butila (28-6A)



[00825] Cloreto de metanossulfonila (26 mg, 0,23 mmol) a 0°C foi adicionado a uma solução de **28-5A** (40 mg, 0,15 mmol) em DCM (2 ml) e trietilamina (39 mg, 0,38 mmol) e agitado à TA durante uma hora. A mistura de reação foi diluída com DCM em excesso (20 ml) e lavada com água (20 ml), salmoura (10 ml) e secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 100 a 200 (40% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **28-6A** (45 mg, 0,133 mmol, 86% de rendimento) como um líquido oleoso marrom.

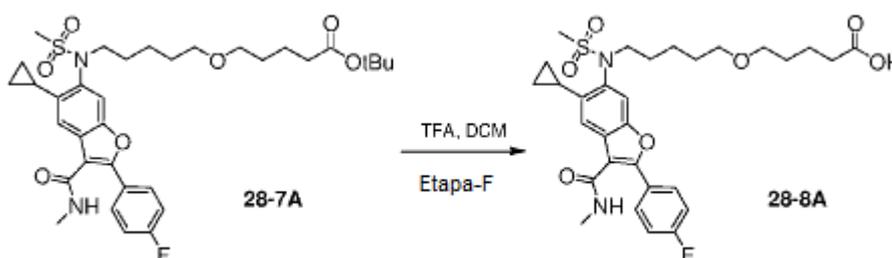
Éster *terc*-butílico de ácido 5-(5-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-pentilóxi)-pentanoico (28-7A).



[00826] A uma solução de **1-12** (281 mg, 0,69 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionado carbonato de potássio (290 mg, 2,09 mmols) seguido por **28-6A** (260 mg, 0,76 mmol), quantidade catalítica de TBAI, então, agitado a 70°C durante 16 horas. A reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (20 ml) e secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão

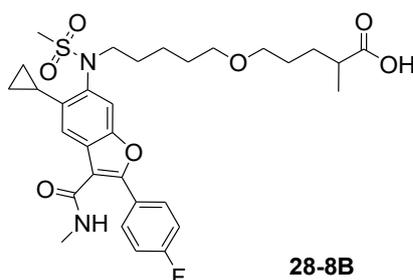
reduzida. O composto bruto foi purificado com o uso de cromatografia em coluna de sílica-gel 100 a 200 (40% de EtOAc em hexanos) para proporcionar **28-7A** (180 mg, 0,279 mmol, 36% de rendimento) como um sólido cinza. MS (ESI): m/z 645,0 (M+1)⁺.

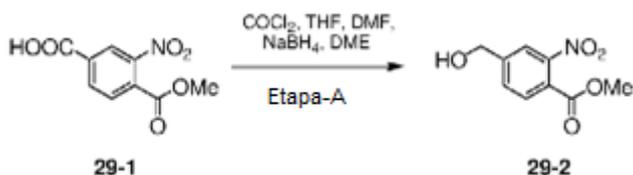
Ácido 5-((5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)-metil sulfonamido)-pentil)-óxi)-pentanoico (28-8A).



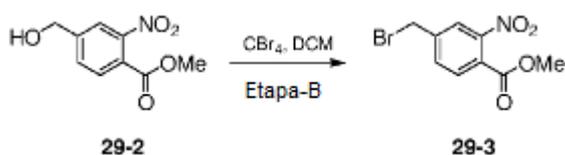
[00827] A uma solução de **28-7A** (18 mg, 0,03 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado TFA a 0°C e agitado à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação (por TLC), água (10 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc (10 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada. O composto bruto foi purificado por TLC preparativa para proporcionar **28-8A** (8 mg, 0,014 mmol, 50% de rendimento) como um sólido cinza. MS (ESI): m/z 586,9 (M+1)⁺.

Ácido 5-(5-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-pentilóxi)-2-metil-pentanoico (28-8B). Iniciando a partir da Etapa B no procedimento descrito acima, **28-2B** foi substituído por **28-2A**, e as Etapas B a F foram adaptados para preparar **28-8B**. MS (ESI): m/z 603,5 (M+1)⁺.



EXEMPLO 29**4-(hidroximetil)-2-nitrobenzoato de metila (29-2).**

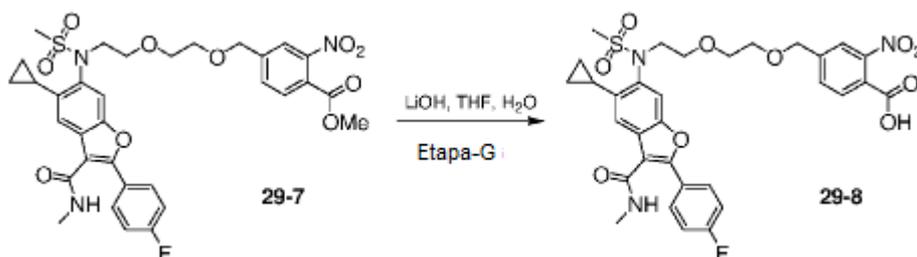
[00828] A uma solução agitada de ácido 4-(metoxicarbonil)-3-nitrobenzoico **29-1** (5 g, 22,2 mmols) em THF (100 ml) foi adicionado e cloreto de oxalila (2,27 ml, 26,6 mmols) e DMF (0,3 ml) foram adicionados a 0°C. A mistura de reação foi agitada à mesma temperatura durante uma hora. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DME (30 ml). Essa solução foi adicionada a uma suspensão de boridreto de sódio (3,3 g, 88,8 mmols) em DME (20 ml) a 0°C e a mistura foi agitada durante 4 horas. Após a conclusão da reação (por TLC), 1N de ácido clorídrico (50 ml) foi vertido na mistura de reação e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (100 a 200 sílica) que usa 25% de EtOAc/éter pet. para proporcionar **29-2** (3,7 g, 20,6 mmols, rendimento de 80%) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 180,0 (M+1)⁺.

4-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metila (29-3).

[00829] A uma solução de **29-2** (3 g, 14,2 mmols) em DCM (80 ml) foi adicionado tetrabrometo de carbono (5,17 g, 15,6 mmols), trifetilfosfina (4,08 g, 15,6 mmols) e agitado a 0°C até TA durante 4 h. A mistura de reação foi diluída com DCM (50 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (100 ml) e secada com Na₂SO₄ e a fase orgânica foi concen-

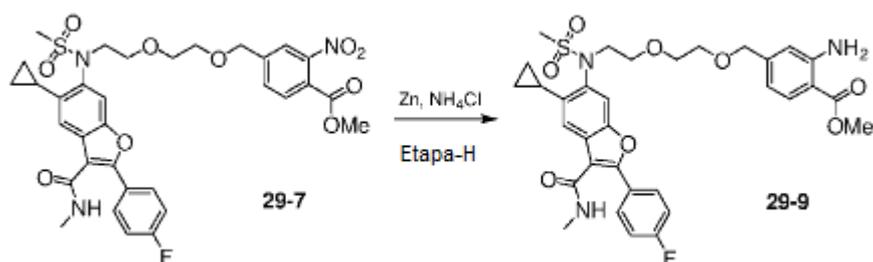
TBAI, então, agitado a 70°C durante 16 horas. A reação foi resfriada até TA e diluída com EtOAc (40 ml) lavada com água (20 ml), salmoura (20 ml) e secada com Na₂SO₄, e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (100 a 200 sílica) que usa 30% de EtOAc/hexano para proporcionar **29-7** (530 mg, 0,775 mmol, 57% de rendimento) como um sólido amarelo pálido. MS (ESI): m/z 683,0 (M+1)⁺.

Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etoximetil]-2-nitrobenzoico.



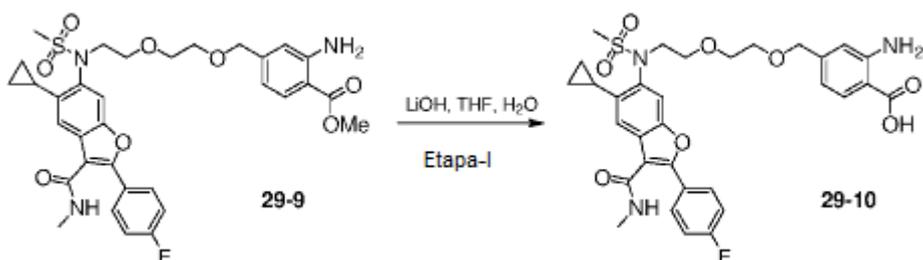
[00834] A uma solução de **29-7** (200 mg, 0,292 mmol) em MeOH, THF e água (1:4:1) (8 ml) foi adicionado LiOH.H₂O (42 mg, 1,75 mmol) e agitado à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura de reação foi neutralizada com 1N de HCl e, então, extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (100 a 200 sílica) que usa 2% de MeOH/DCM para proporcionar **29-8** (80 mg, 0,12 mmol, 40% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 670,0 (M+1)⁺.

Éster metílico de ácido 2-amino-4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino]-etóxi)-etoximetil]-benzoico (29-9).



[00835] A uma solução agitada de **29-7** (200 mg, 0,292 mmol) em THF/água (1:1, 8 ml) foi adicionado zinco (114 mg, 1,756 mmol) e NH_4Cl (93 mg, 1,756 mmol) à TA e agitado a 70°C durante 4 horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura de reação foi filtrada. A mistura de reação foi destilada e diluída com EtOAc em excesso (20 ml), lavada com água (20 ml), salmoura (10 ml) e secada com Na_2SO_4 e a fase orgânica foi concentrado sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (100 a 200 sílica) que usa 40% de EtOAc em hexano para proporcionar **29-9** (140 mg, 0,21 mmol, 73% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): m/z 654,0 ($\text{M}+1$)⁺.

Ácido **2-amino-4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-flúor-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanossulfonil-amino}-etóxi)-etoximetil]-benzoico (29-10).**

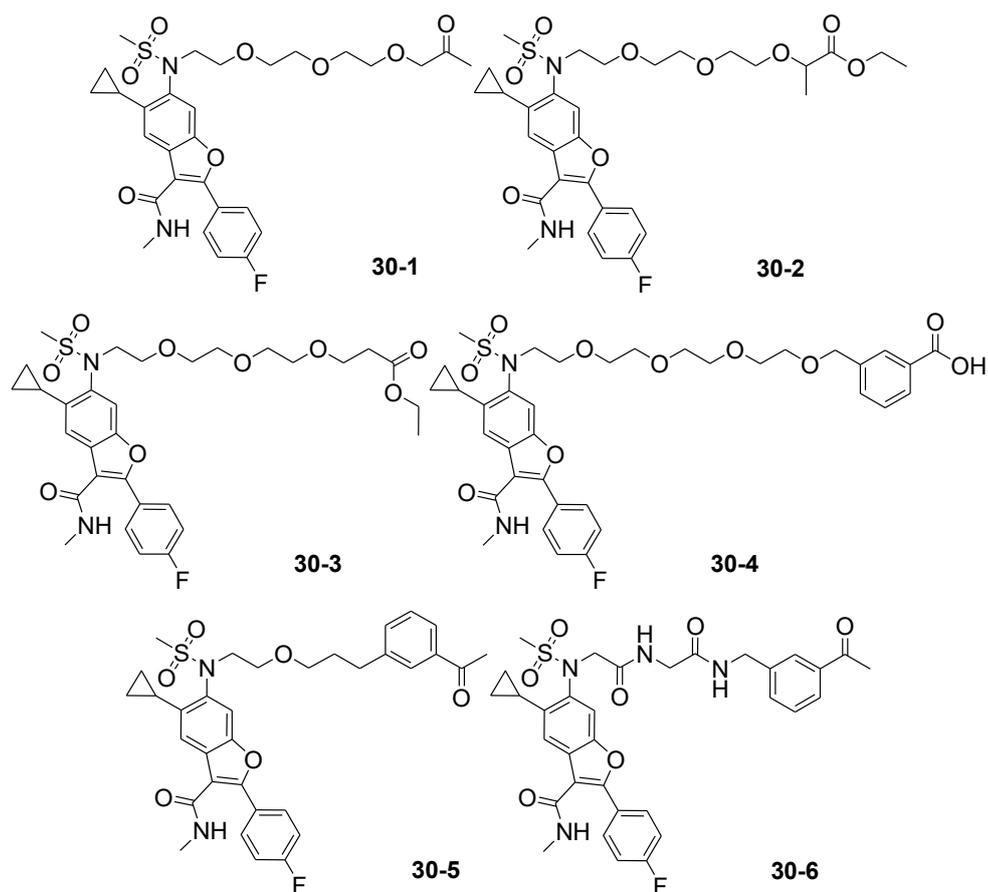


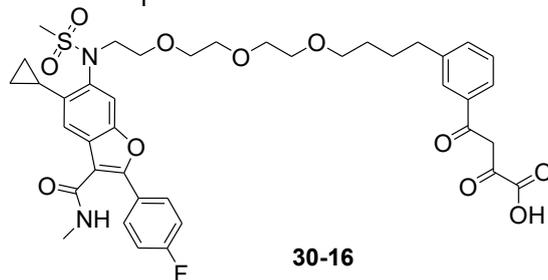
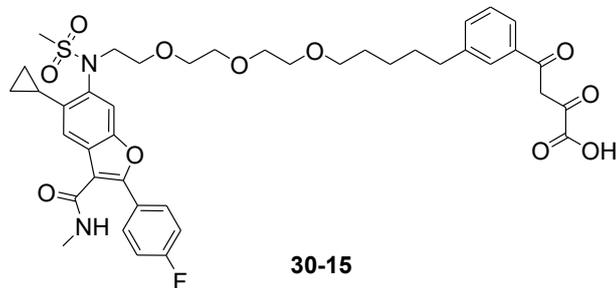
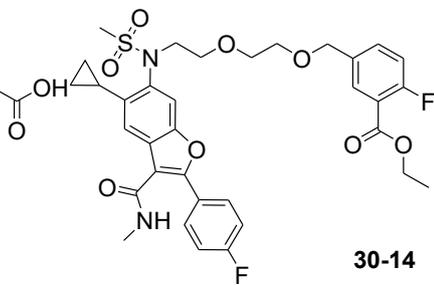
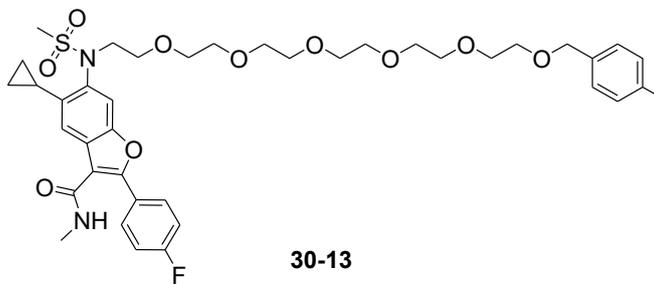
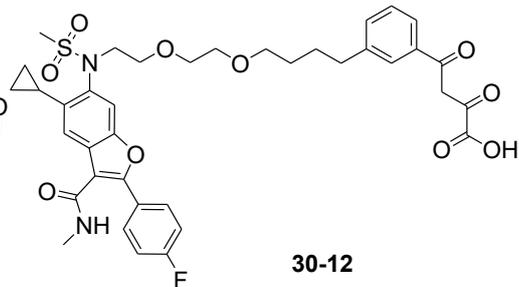
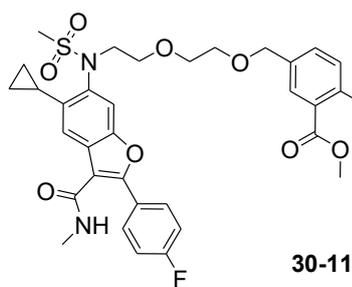
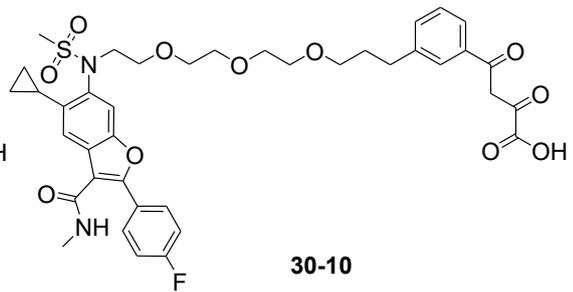
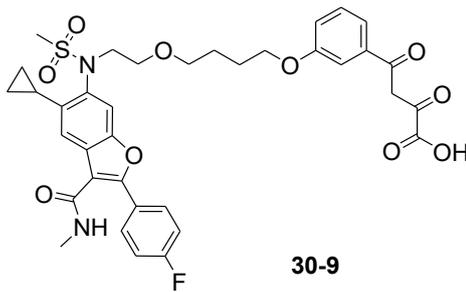
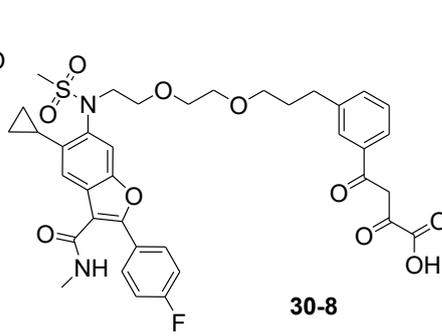
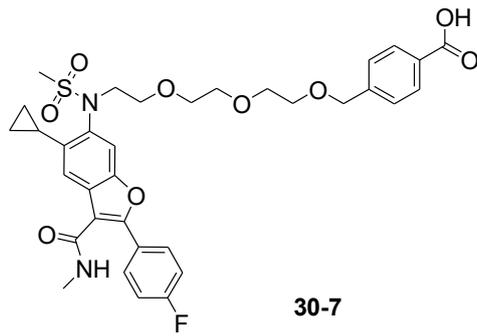
[00836] A uma solução de **29-9** (90 mg, 0,137 mmol) em MeOH, THF e água (1:4:1, 4 ml) foi adicionado $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20 mg, 0,826 mmol) e agitado à TA durante 16 horas. Após a conclusão da reação conforme indicado por TLC, a mistura de reação foi neutralizada com 1N de HCl e, então, extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4) e concentrada para obter o composto bru-

to. Essa composição bruta foi purificada por cromatografia em coluna (100 a 200 sílica) que usa 2% de MeOH/DCM, seguida por lavagem com DCM e pentano para proporcionar **29-10** (40 mg, 0,119 mmol, 45% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): m/z 640,0 (M+1)⁺.

EXEMPLO 30

[00837] Os compostos a seguir foram feitos por métodos geralmente de acordo com aqueles descritos acima, com o uso de reagentes adequados e adaptação convencional de condições de reação. Ésteres e outros derivados de ácido carboxílico foram preparados a partir de ou convertidos para os compostos de ácido carboxílico correspondentes com o uso de métodos convencionais.





EXEMPLO 31

[00838] **Ensaio RNA HCV NS5B (polimerase) dependente de RNA e determinação de IC₅₀.** As misturas de reação consistiram em 50 mM de Hepes-KOH, pH 7,5, 5 mM de MgCl₂, 5 mM de DTT, 2% de glicerol, 0,01% de Triton® X-100, 0,5 uM de substrato polyA:U16, HCV RNA polimerase dependente de RNA HCV purificada, 10 µM d UTP, e ³²P-UTP (Perkin Elmer). As misturas de reação foram incubadas a 30°C durante 60 minutos e, então, filtradas através de membrana de sonda Zeta (BioRad). O filtro foi lavado com 5X SSC (75 mM de citrato de sódio, pH 7 e 750 mM de NaCl), e os produtos RNA radioidentificados foram quantificados por microbeta (Perkin Elmer). Para determinação de IC₅₀, as concentrações diferentes de inibidores foram adicionadas às misturas de reação de polimerase, e incubadas a 37°C durante 60 minutos. Os valores de IC₅₀ foram determinados com o uso de GraFit (software Erithaus).

[00839] A Tabela 1 apresenta dados de IC₅₀ obtidos com o uso do ensaio bioquímico para testar compostos representativos. Os dados são apresentados conforme a seguir: "+++" significa < 0,1 µM; "++" significa ≥ 0,1 µM, mas < 1,0 µM; "+" significa ≥ 1,0 µM.

TABELA 1

Composto	IC ₅₀ (µM)	Composto	IC ₅₀ (µM)	Composto	IC ₅₀ (µM)
02-10A	++	07-10	+	19-8A	+++
02-10B	+	08-6	++	19-8B	+++
02-10B	+	09-14A	++	20-7	++
02-10C	++	09-14B	+	20-8	+++
02-10E	+	09-14C	+	21-5	+++
02-10F	+	09-14D	+	22-12	+
02-10G	+	09-14E	+	23-5A	+

Composto	IC₅₀ (µM)	Composto	IC₅₀ (µM)	Composto	IC₅₀ (µM)
02-10H	+	09-14F	+	23-6A	++
02-10I	+	10-3A	+	23-6B	++
02-10J	+	10-3B	+	23-6C	++
02-8A	+	10-4A	+	23-7A	++
02-8B	+	10-4B	+	24-4	++
02-8D	+	11-5A	++	25-4	+
02-8E	+	11-5B	+	25-5	++
02-8F	+	11-5C	+	25-6	+
02-8H	+	11-6A	+++	26-6A	+
02-8I	+	11-6B	+++	26-6B	+
02-9C	+	11-6C	++	26-7A	+++
02-9H	+	12-6A	++	26-7B	++
03-6A	+	12-7A	+++	26-8B	+
03-8A	++	12-7B	+++	27-8A	+
03-8B	+	12-7C	++	27-9A	++
04-10	+	13-7A	++	27-9B	++
04-5	+	13-7B	++	28-7A	+
05-4A	+	13-7C	++	28-8A	+++
05-4B	+	13-7D	++	28-8B	+++
06-6A	++	13-8A	++	29-7	++
06-6B	+	13-8B	++	29-8	++
06-6C	+	13-8C	++	29-9	++
06-6D	++	13-8D	++	29-10	++
06-6E	++	14-6A	++	30-1	+

Composto	IC ₅₀ (µM)	Composto	IC ₅₀ (µM)	Composto	IC ₅₀ (µM)
06-6F	+	14-6B	+	30-2	+
06-7A	++	14-6C	+	30-3	+
06-7B	++	14-7A	+++	30-4	+
06-7C	++	14-7B	++	30-5	+
06-7D	++	14-7C	++	30-6	+
06-7E	++	15-7	++	30-7	+
06-7F	+++	15-8	++	30-8	+
06-8B1	+	16-6	+	30-9	+
06-8B2	+	16-7	++	30-10	+
06-8B3	++	17A-8A	++	30-11	+
06-8B4	++	17A-8B	+	30-12	+
06-8B5	++	17B-8	++	30-13	+
06-8B6	++	18-9A	+	30-14	+
06-8B7	++	18-9B	+	30-15	+
06-8B8	++	18-10A	++	30-16	+
07-7	+	18-10B	+++		

EXEMPLO 32

[00840] **Ensaio de replicon HCV e determinação de EC₅₀.** O ensaio de replicon HCV tem base na linhagem celular repórter luciferase (Huh-luc/neo-ET). Essa linhagem celular repórter é uma linhagem celular de carcinoma de fígado humano (Huh-7) transfectada de modo estável com um replicon de RNA subgenômico de HCV bicistrônico autonomamente replicante (Lohmann et al., 1999, Science, 285, 110 a 113). A inibição de replicação de RNA HCV foi monitorada através da análise de atividade de luciferase repórter. Brevemente, as células de

replicon HCV foram incubadas com inibidores durante 72 horas a 37°C. Após a incubação, as placas de duplicata foram tratadas e incubadas em paralelo para avaliação de toxicidade celular por mancha-mento XTT e atividade anti-HCV por medição de atividade de lucifera-se repórter. Interferon humano alfa 2B ou ribavirina foi usado como um composto de referência. Os valores de EC₅₀ foram determinados com o uso de GraFit (software Erithaus) ou Excel.

[00841] A Tabela 2 apresenta os dados de EC₅₀ obtidos com o uso desse ensaio de replicon HCV para testar os compostos representati-vos. Os dados são apresentados conforme a seguir: "+++" significa < 0,1 µM; "++" significa ≥ 0,1 µM e < 1,0 µM; "+" significa ≥ 1,0 µM.

TABELA 2

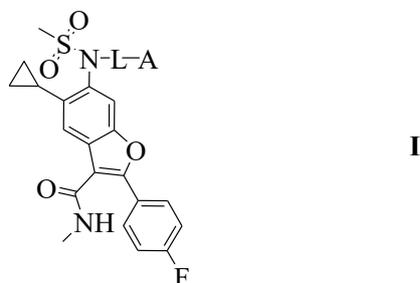
Composto	EC₅₀ (µM)	Composto	EC₅₀ (µM)	Composto	EC₅₀ (µM)
2-8A	+++	06-7C	+++	16-7	+++
2-10A	+++	08-6	++	17A-8A	+++
2-10E	++	09-14A	++	17B-8	++
2-10F	+++	09-14C	++	22-12	+++
3-8B	+++	09-14E	++	23-6A	++
04-5	++	09-14F	++	23-6B	+++
06-7A	+++	13-8C	+++	23-6C	+++
06-7B	++	13-8D	+++	25-5	++

[00842] Todas as publicações, incluindo, mas sem limitação, paten-tes e pedidos de patentes, citadas neste relatório descritivo são incor-porados a título de referência ao presente documento em suas totali-dades, como se cada publicação individual fosse específica e indivi-dualmente apresentada em sua totalidade.

[00843] Embora vários aspectos e modalidades dessa invenção tenham sido descritos, os exemplos básicos e fórmulas gerais e esquemas podem ser alterados para fornecer outras modalidades que utilizam os compostos e métodos dessa invenção. Portanto, será notado que o escopo dessa invenção deve ser definido pelas reivindicações anexas em vez de as modalidades específicas que foram representadas a título de exemplo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

L é $-(CH_2)_x(OCH_2CH_2)_y-O-(CH_2)_z-$

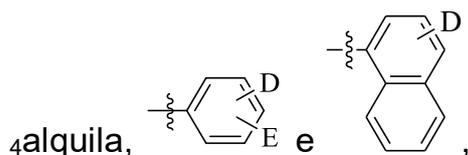
x é 2 a 6;

y é 0 a 5; e

z é 1 a 5, com a ressalva de que quando y é 0, então, (x+z) será 4 a 11;

e

A é selecionado a partir de $-CO_2H$, $-CONHOH$, $-CO_2-C_{1-4}$ alquila, $-C(O)NH_2$, $-OC_{1-2}$ alquilenos- CO_2H , $-OC_{1-2}$ alquilenos- CO_2C_{1-4} alquila,



em que D é $-C(O)CH_3$, $-(C_{0-3}$ alquilenos)- CO_2H , $-(C_{0-3}$ alquilenos)- CO_2C_{1-5} alquila, $-(C_{0-3}$ alquilenos)- $CONHOH$, $-C(O)CH=C(OH)CO_2H$, $-C(O)CH=C(OH)CO_2C_{1-4}$ alquila, $-CO_2CH_2C(O)NH_2$, $-CO_2CH_2SC_{1-4}$ alquila, $-CO_2Bn$, ou $-CO_2CH_2CO_2C_{1-4}$ alquila, e

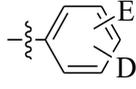
E é nulo, halo, C_{1-4} alquila, $-OC_{1-4}$ alquila, $-NH-C_{1-4}$ alquila, $-C_{0-3}$ alquilenos- NH_2 ou NO_2 .

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que E é nulo, flúor, metila, NH_2 ou NO_2 .

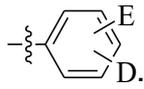
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracte-

terizado pelo fato de que $x = 3$, $y = 1$ e $z = 1$.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que y é 1 a 4.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que A é , D é $-(C_{0-3}\text{alquilenos})-\text{CO}_2\text{H}$, $-(C_{0-3}\text{alquilenos})-\text{CO}_2\text{C}_{1-5}\text{alquila}$ ou $-(C_{0-3}\text{alquilenos})-\text{CONHOH}$ e E é nulo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que D está na posição *para* ou *meta* no grupo fenila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é .

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que D é $-\text{CO}_2\text{H}$.

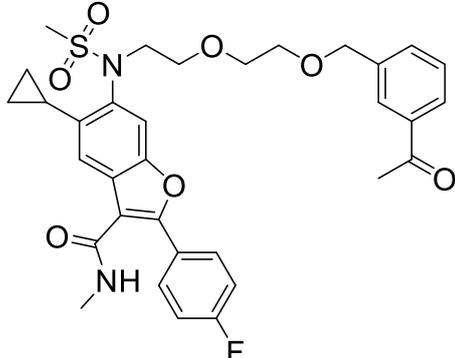
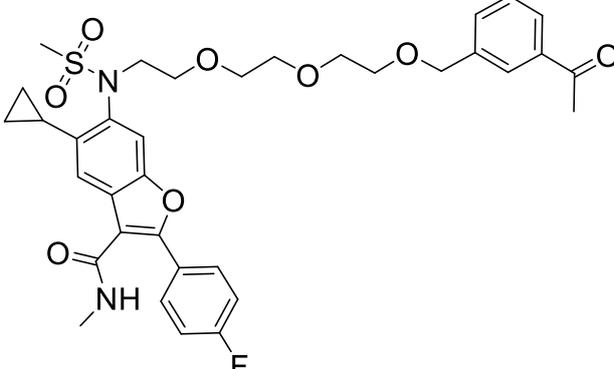
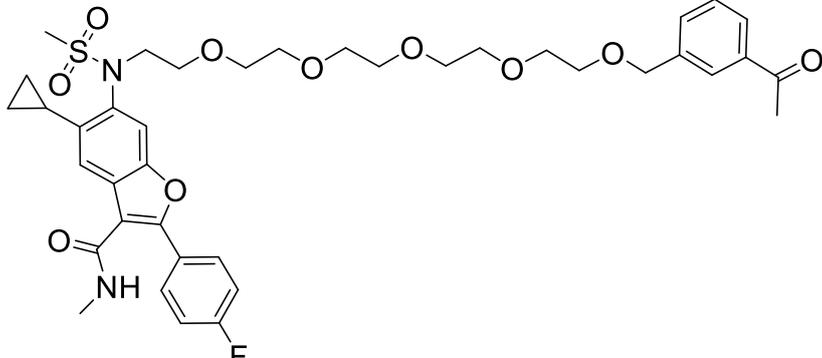
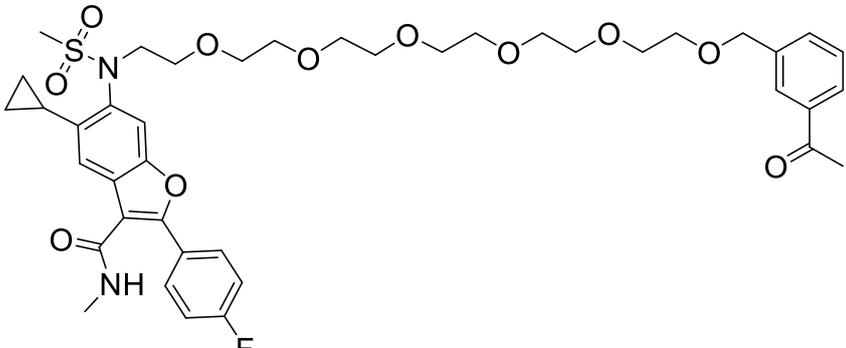
9. Composto, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que E é nulo.

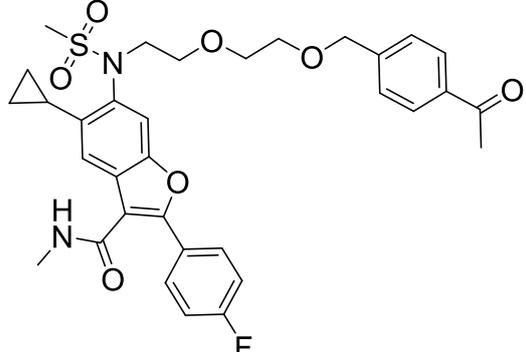
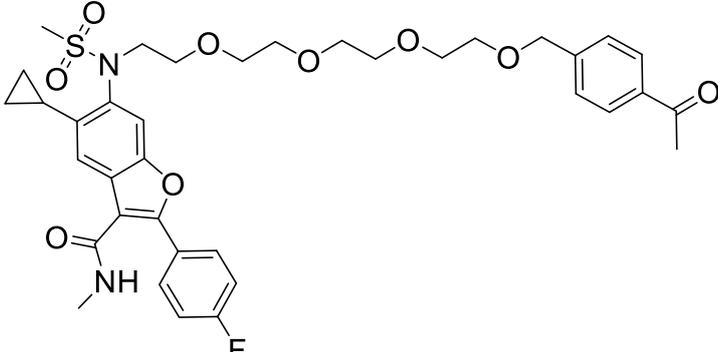
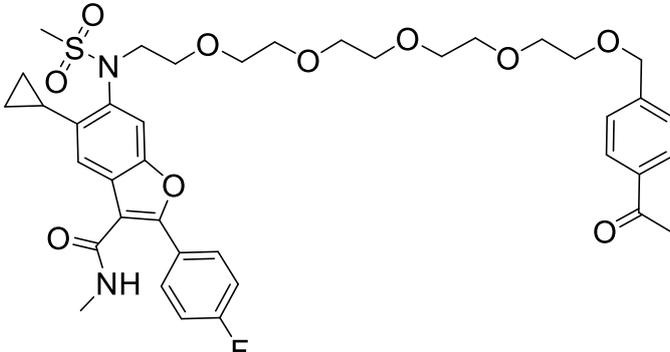
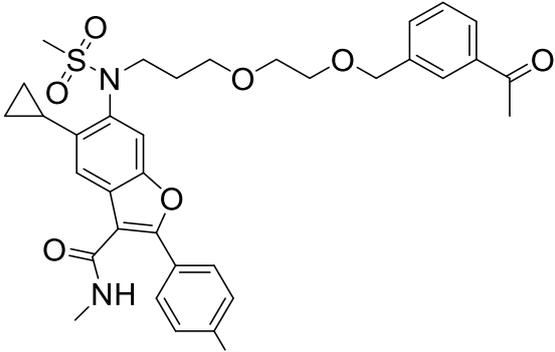
10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizado pelo fato de que x é 4 a 6, preferencialmente 5.

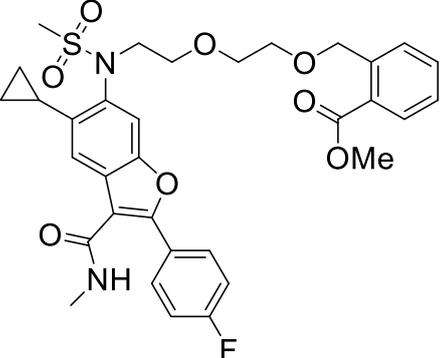
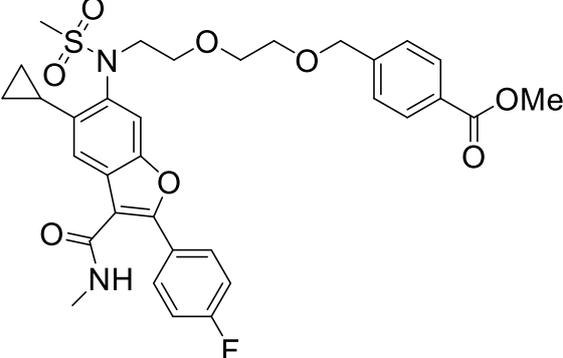
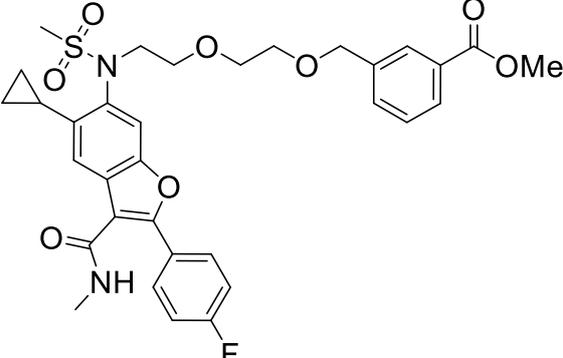
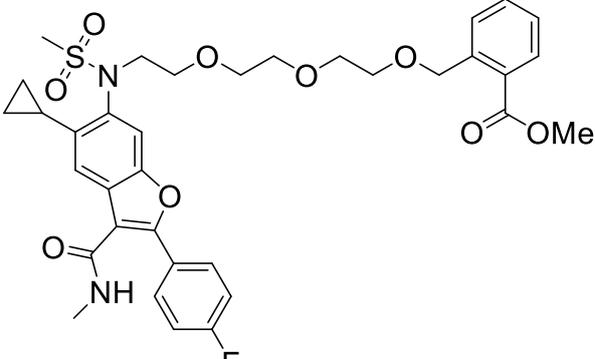
11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, caracterizado pelo fato de que z é 1 ou 2, preferencialmente 1.

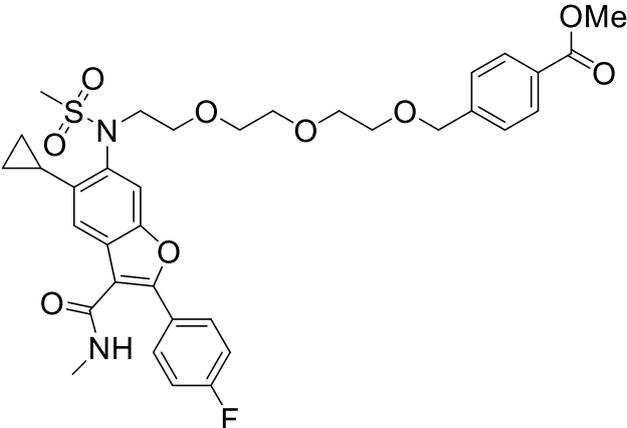
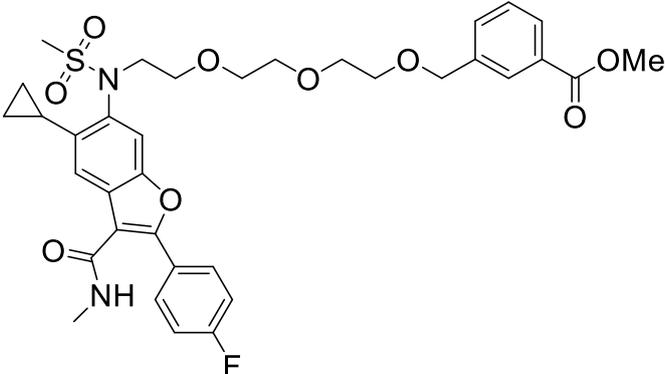
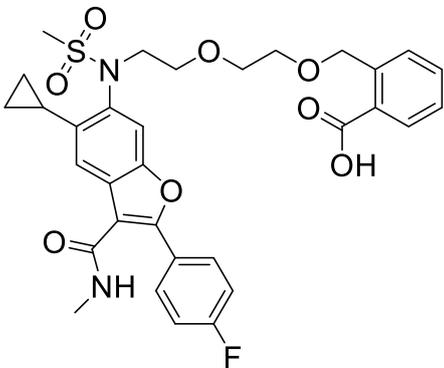
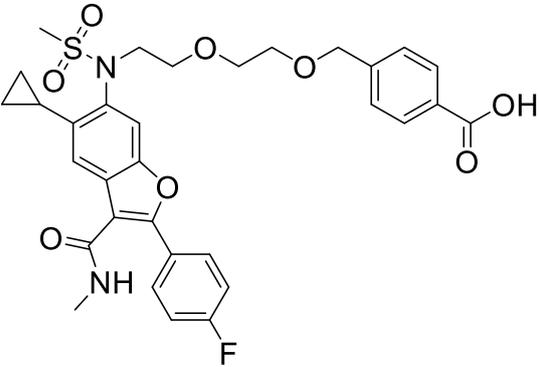
12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 11, caracterizado pelo fato de que y é 0.

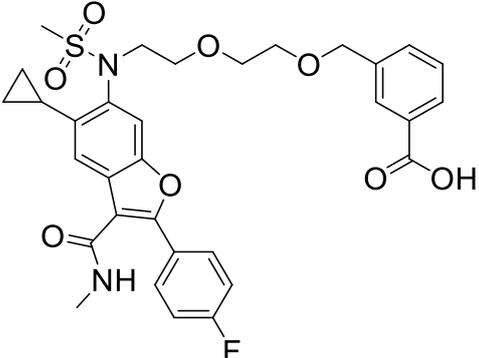
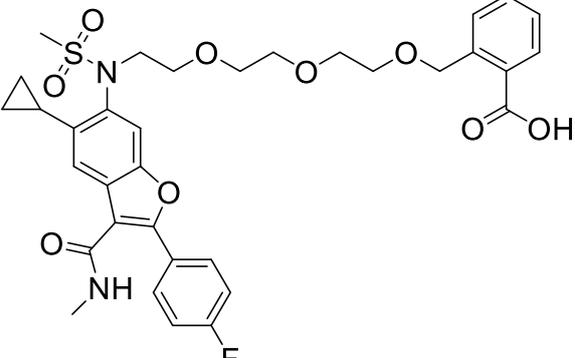
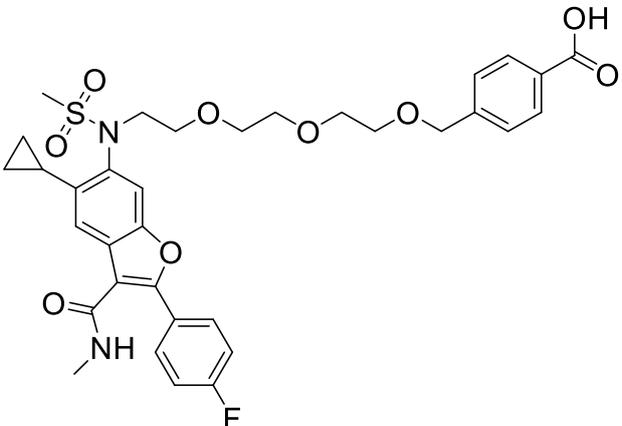
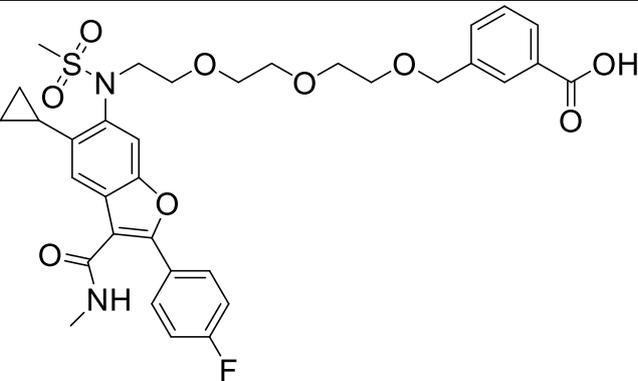
13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é listado abaixo:

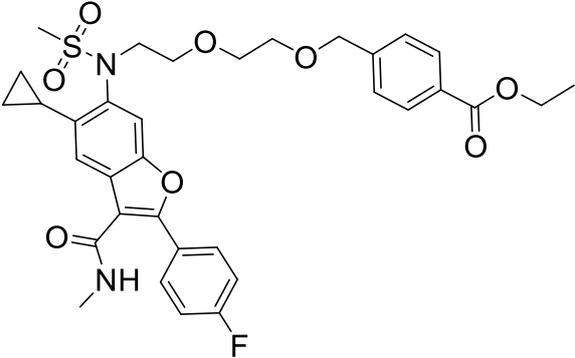
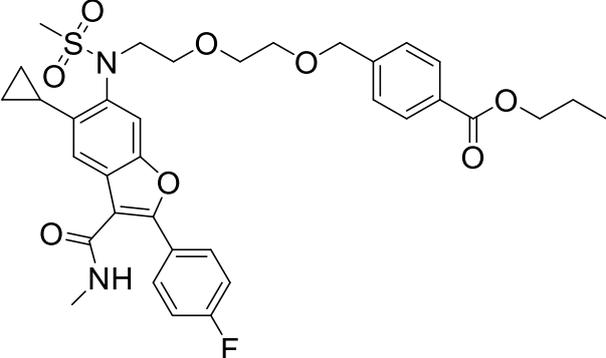
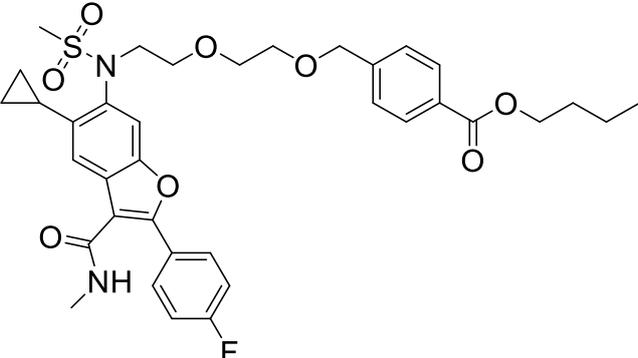
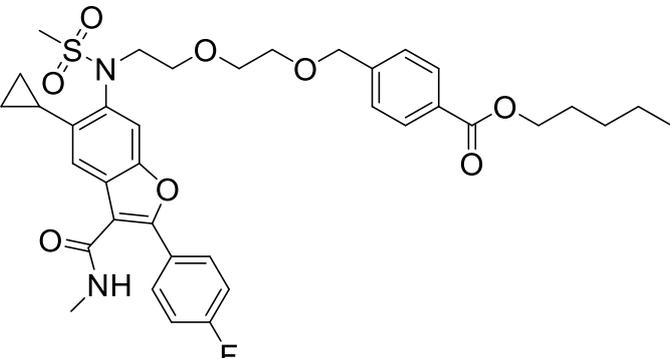
Composto	Estrutura
02-8A	
02-8B	
02-8D	
02-8E	

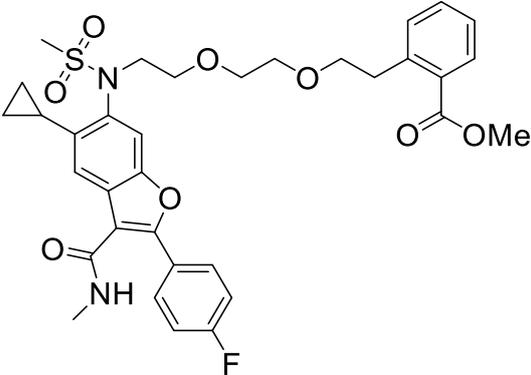
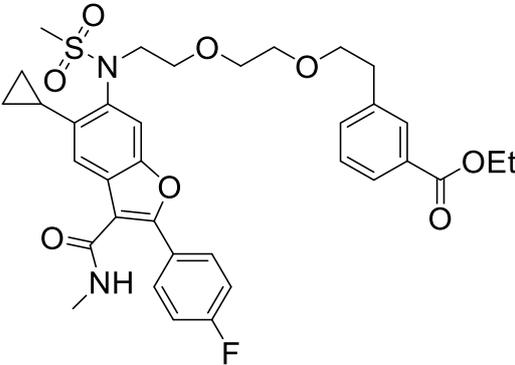
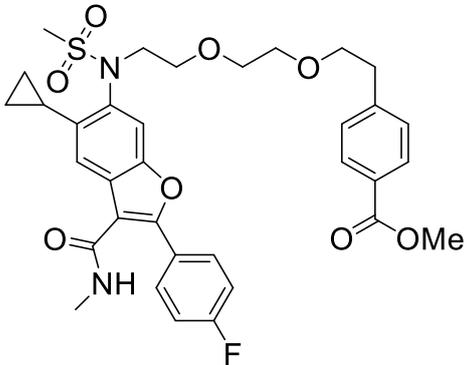
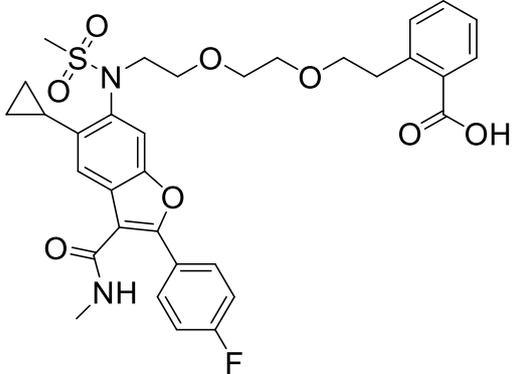
Composto	Estrutura
02-8F	 <p>Chemical structure of compound 02-8F. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group, a methylsulfonamide group (-N(SO2CH3)), and a 2-(4-acetylphenoxy)ethoxy chain. The furan ring is substituted with a methylamino group (-NHCH3) and a 4-fluorophenyl group.</p>
02-8H	 <p>Chemical structure of compound 02-8H. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group, a methylsulfonamide group (-N(SO2CH3)), and a 2-(2-(2-(4-acetylphenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy chain. The furan ring is substituted with a methylamino group (-NHCH3) and a 4-fluorophenyl group.</p>
02-8I	 <p>Chemical structure of compound 02-8I. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group, a methylsulfonamide group (-N(SO2CH3)), and a 2-(2-(2-(2-(4-acetylphenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy chain. The furan ring is substituted with a methylamino group (-NHCH3) and a 4-fluorophenyl group.</p>
03-6A	 <p>Chemical structure of compound 03-6A. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group, a methylsulfonamide group (-N(SO2CH3)), and a 2-(2-(4-acetylphenoxy)ethoxy)ethoxy chain. The furan ring is substituted with a methylamino group (-NHCH3) and a 4-fluorophenyl group.</p>

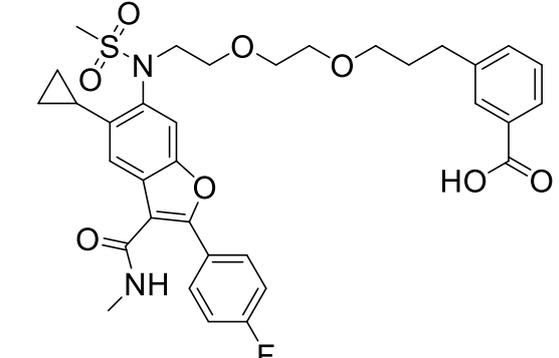
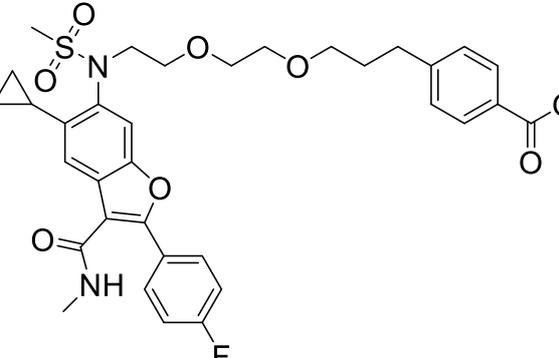
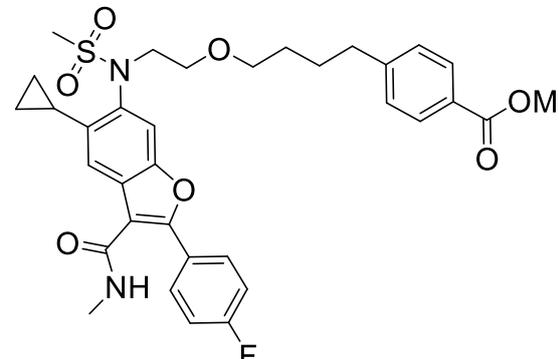
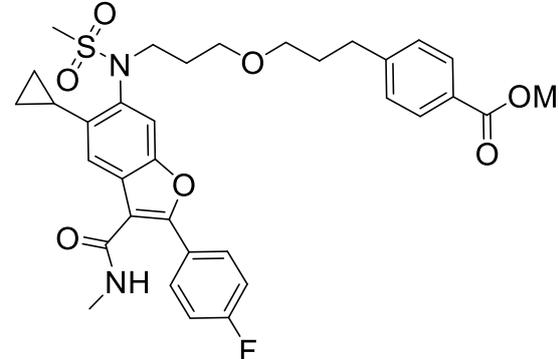
Composto	Estrutura
06-6A	 <p>Chemical structure of compound 06-6A. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a cyclopropyl group at the 2-position, a methylamino group (-NHCH₃) at the 4-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 1-position of the benzimidazole is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a 2-methoxybenzyl group (-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₄-CO₂Me).</p>
06-6B	 <p>Chemical structure of compound 06-6B. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a cyclopropyl group at the 2-position, a methylamino group (-NHCH₃) at the 4-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 1-position of the benzimidazole is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a 4-methoxybenzyl group (-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₄-CO₂Me).</p>
06-6C	 <p>Chemical structure of compound 06-6C. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a cyclopropyl group at the 2-position, a methylamino group (-NHCH₃) at the 4-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 1-position of the benzimidazole is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a 4-methoxybenzyl group (-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₄-CO₂Me).</p>
06-6D	 <p>Chemical structure of compound 06-6D. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a cyclopropyl group at the 2-position, a methylamino group (-NHCH₃) at the 4-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 1-position of the benzimidazole is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a 3-methoxybenzyl group (-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₄-CO₂Me).</p>

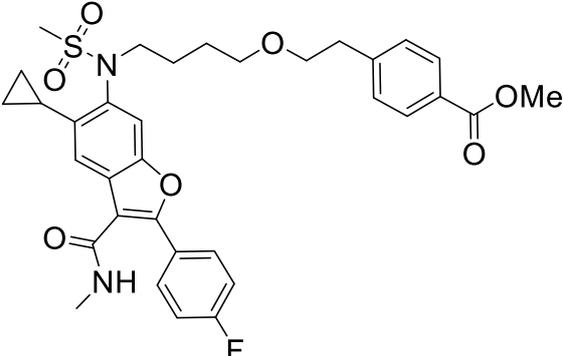
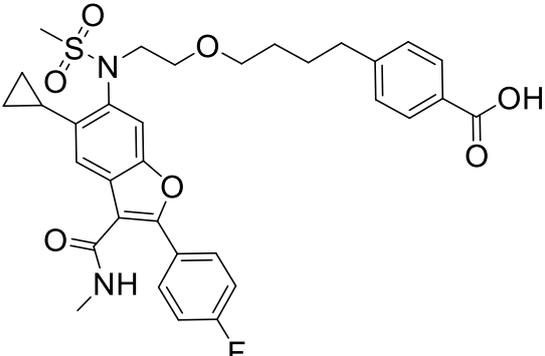
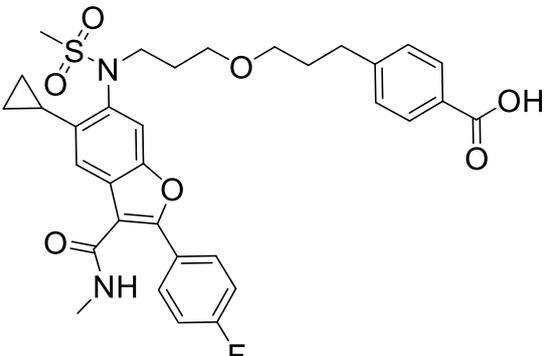
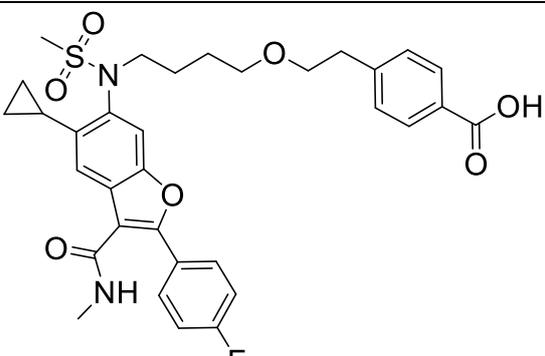
Composto	Estrutura
06-6E	 <p>Chemical structure of compound 06-6E. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a methyl group on the nitrogen, a cyclopropyl group at the 2-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The 4-position of the benzimidazole is substituted with a side chain: -N(SO₂Me)-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₄-CO₂Me.</p>
06-6F	 <p>Chemical structure of compound 06-6F. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a methyl group on the nitrogen, a cyclopropyl group at the 2-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The 4-position of the benzimidazole is substituted with a side chain: -N(SO₂Me)-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₃(OMe)-CO₂Me.</p>
06-7A	 <p>Chemical structure of compound 06-7A. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a methyl group on the nitrogen, a cyclopropyl group at the 2-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The 4-position of the benzimidazole is substituted with a side chain: -N(SO₂Me)-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₃(OH)-CO₂H.</p>
06-7B	 <p>Chemical structure of compound 06-7B. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a methyl group on the nitrogen, a cyclopropyl group at the 2-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The 4-position of the benzimidazole is substituted with a side chain: -N(SO₂Me)-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₄-CO₂H.</p>

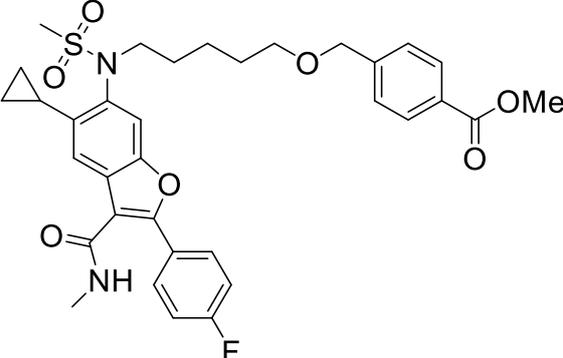
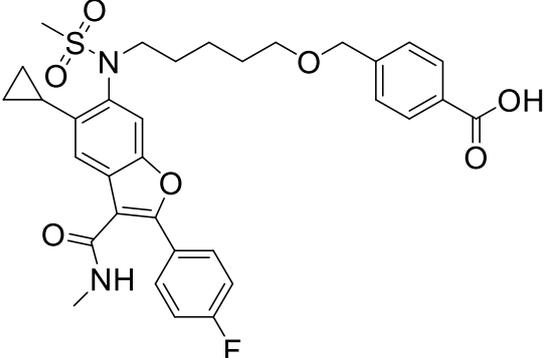
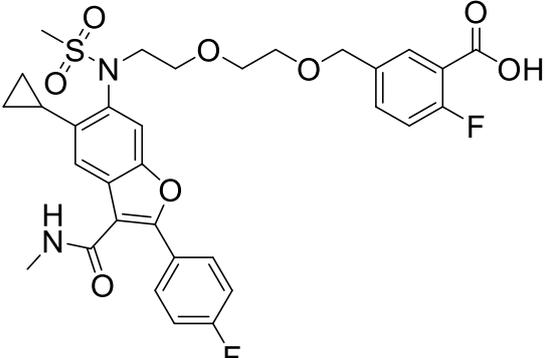
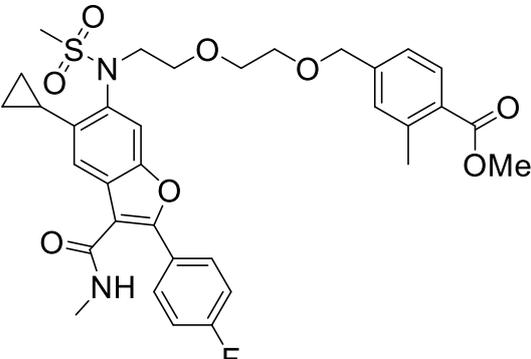
Composto	Estrutura
06-7C	 <p>The structure of compound 06-7C features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a cyclopropyl group at the 2-position, a methylamino group (-NHCH₃) at the 4-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 1-position of the benzimidazole is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) and a 2-(2-(4-carboxyphenoxy)ethoxy)ethyl group (-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂COOH).</p>
06-7D	 <p>The structure of compound 06-7D is similar to 06-7C, but the 1-position of the benzimidazole is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) and a 2-(3-(4-carboxyphenoxy)propoxy)ethyl group (-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂COOH).</p>
06-7E	 <p>The structure of compound 06-7E is similar to 06-7C, but the 1-position of the benzimidazole is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) and a 2-(4-(4-carboxyphenoxy)butoxy)ethyl group (-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂COOH).</p>
06-7F	 <p>The structure of compound 06-7F is similar to 06-7C, but the 1-position of the benzimidazole is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) and a 2-(5-(4-carboxyphenoxy)pentoxy)ethyl group (-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂COOH).</p>

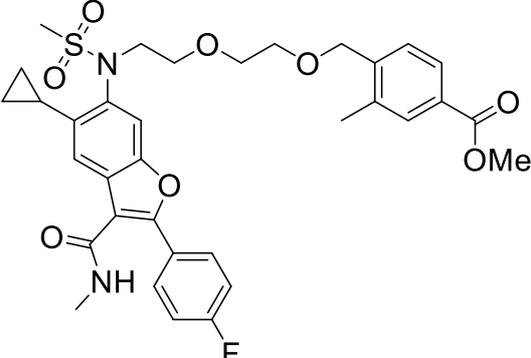
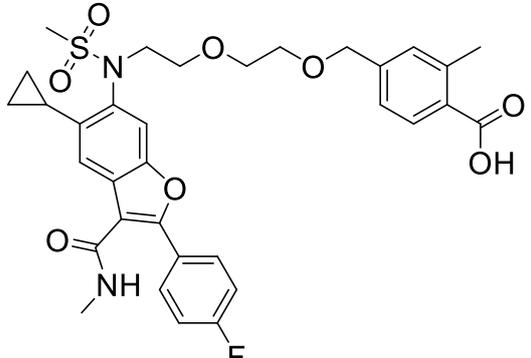
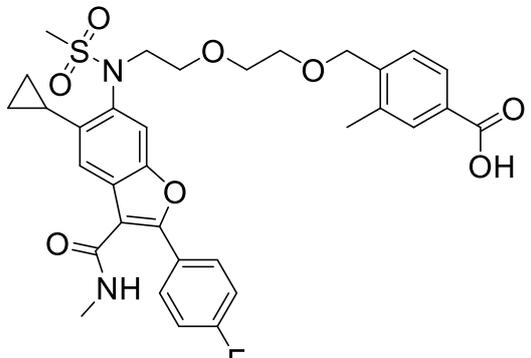
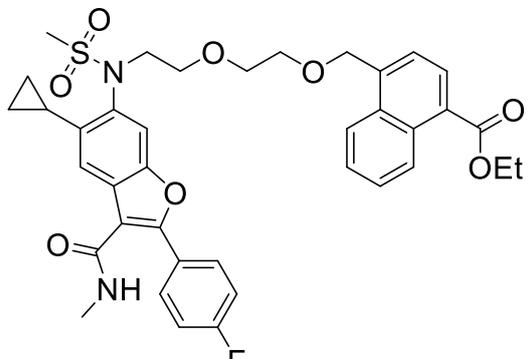
Composto	Estrutura
06-8B1	 <p>The chemical structure of 06-8B1 features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a cyclopropyl group at the 2-position, a methylsulfonamide group at the 4-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 4-position is further substituted with a propyl chain that is linked via an ether bridge to another propyl chain, which is in turn linked via another ether bridge to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is also substituted with an ethyl ester group.</p>
06-8B2	 <p>The chemical structure of 06-8B2 is identical to 06-8B1, except for the ester group on the terminal benzene ring, which is a propyl ester instead of an ethyl ester.</p>
06-8B3	 <p>The chemical structure of 06-8B3 is identical to 06-8B1, except for the ester group on the terminal benzene ring, which is a butyl ester instead of an ethyl ester.</p>
06-8B4	 <p>The chemical structure of 06-8B4 is identical to 06-8B1, except for the ester group on the terminal benzene ring, which is a pentyl ester instead of an ethyl ester.</p>

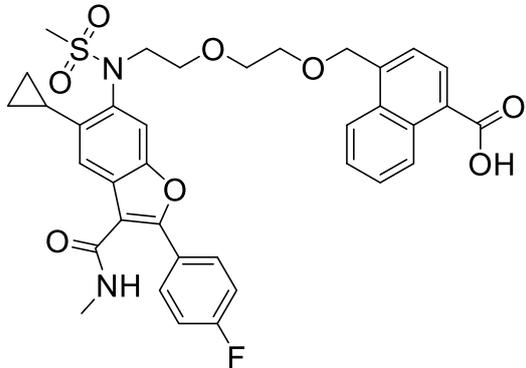
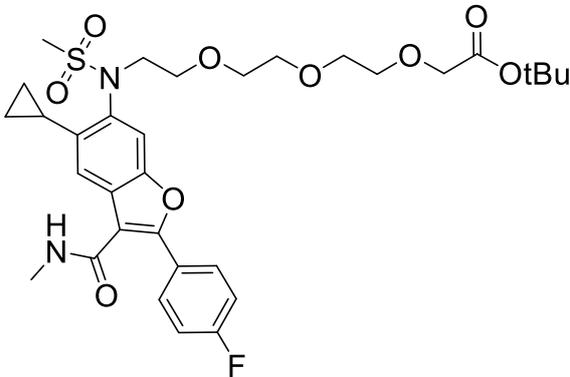
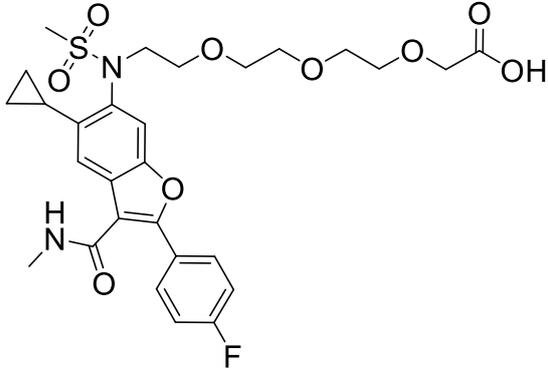
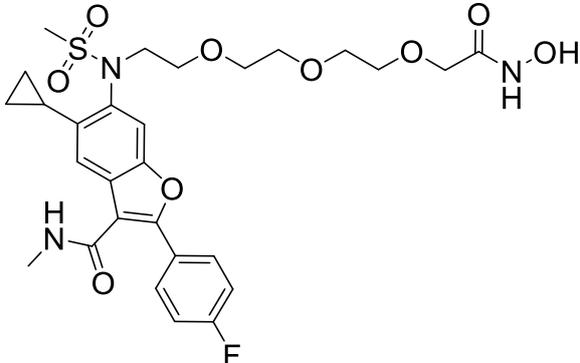
Composto	Estrutura
11-5A	 <p>Chemical structure of compound 11-5A. It features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a methylamino group (-NH-CH₃). The 5-position is substituted with a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄-F). The 6-position is substituted with a cyclopropyl group. The nitrogen at the 1-position of the benzimidazole is substituted with a propyl chain that is terminated by a methoxy group (-OCH₃) via a pentaerythritol-derived linker.</p>
11-5B	 <p>Chemical structure of compound 11-5B. It features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a methylamino group (-NH-CH₃). The 5-position is substituted with a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄-F). The 6-position is substituted with a cyclopropyl group. The nitrogen at the 1-position of the benzimidazole is substituted with a propyl chain that is terminated by an ethyl ester group (-COOEt) via a pentaerythritol-derived linker.</p>
11-5C	 <p>Chemical structure of compound 11-5C. It features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a methylamino group (-NH-CH₃). The 5-position is substituted with a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄-F). The 6-position is substituted with a cyclopropyl group. The nitrogen at the 1-position of the benzimidazole is substituted with a propyl chain that is terminated by a methoxy group (-OCH₃) via a pentaerythritol-derived linker.</p>
11-6A	 <p>Chemical structure of compound 11-6A. It features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a methylamino group (-NH-CH₃). The 5-position is substituted with a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄-F). The 6-position is substituted with a cyclopropyl group. The nitrogen at the 1-position of the benzimidazole is substituted with a propyl chain that is terminated by a carboxylic acid group (-COOH) via a pentaerythritol-derived linker.</p>

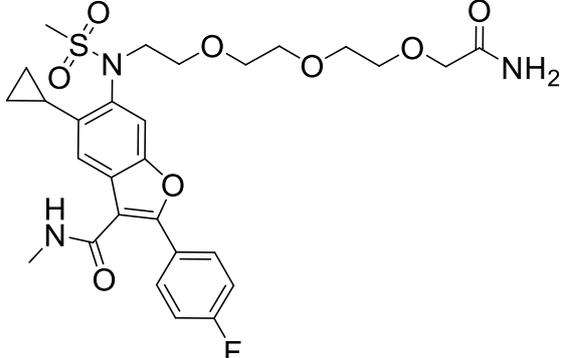
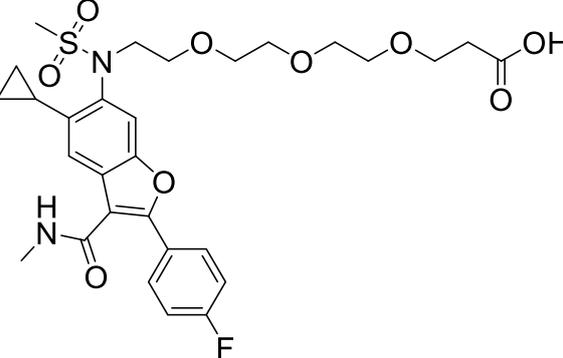
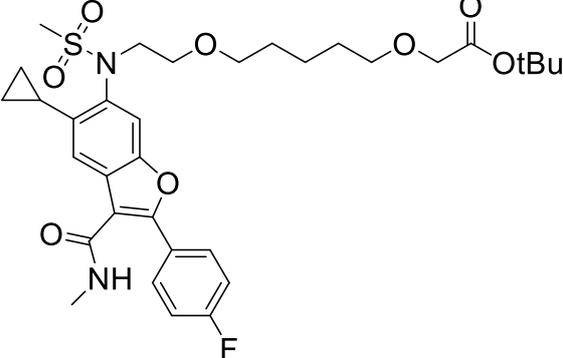
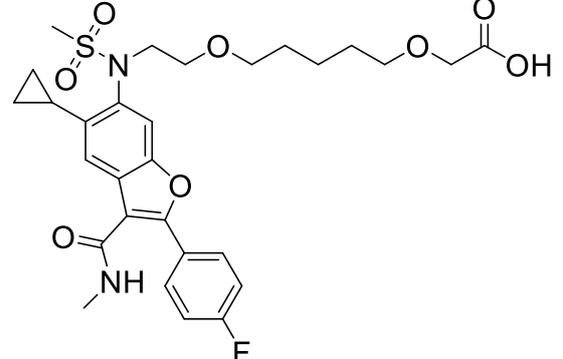
Composto	Estrutura
12-7B	 <p>The structure of compound 12-7B features a central benzofuran core. The benzene ring of the core is substituted with a cyclopropyl group at the 6-position and a methylsulfonamide group (-NHCH₃) at the 3-position. The furan ring is substituted with a 4-fluorophenyl group at the 2-position. A side chain is attached to the nitrogen of the sulfonamide group, consisting of a 2-(2-(4-(4-hydroxyphenyl)butoxy)ethoxy)ethyl group.</p>
12-7C	 <p>The structure of compound 12-7C is identical to 12-7B, but the terminal hydroxyl group (-OH) of the side chain is in its protonated form, represented as a carboxylic acid group (-COOH).</p>
13-7A	 <p>The structure of compound 13-7A is identical to 12-7B, but the terminal hydroxyl group (-OH) of the side chain is in its methyl ester form (-COOMe).</p>
13-7B	 <p>The structure of compound 13-7B is identical to 13-7A, but the side chain is shorter, consisting of a 2-(2-(4-(4-methoxyphenyl)butoxy)ethoxy)ethyl group.</p>

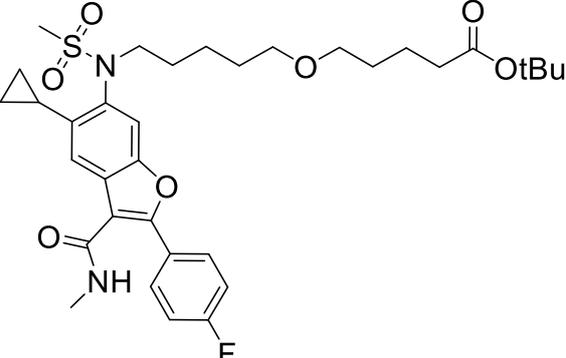
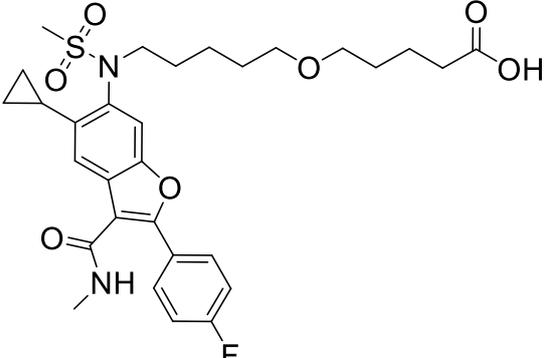
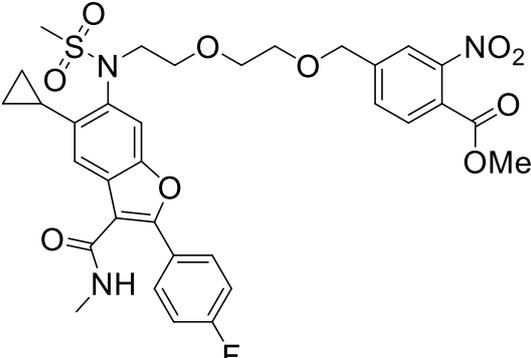
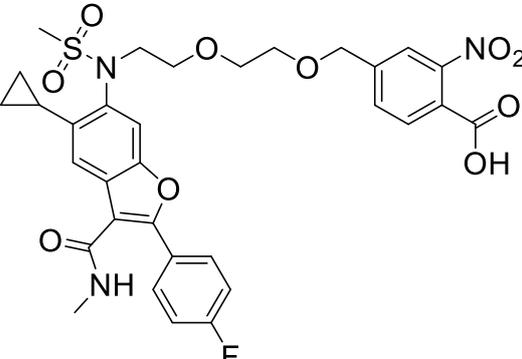
Composto	Estrutura
13-7C	 <p>Chemical structure of compound 13-7C. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a cyclopropyl group at the 2-position, a methylamino group at the 4-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 1-position is substituted with a methylsulfonyl group and a propyl chain. This propyl chain is linked via an ether oxygen to a 4-methoxybenzyl group.</p>
13-8A	 <p>Chemical structure of compound 13-8A. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a cyclopropyl group at the 2-position, a methylamino group at the 4-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 1-position is substituted with a methylsulfonyl group and a propyl chain. This propyl chain is linked via an ether oxygen to a 4-carboxybutyl group.</p>
13-8B	 <p>Chemical structure of compound 13-8B. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a cyclopropyl group at the 2-position, a methylamino group at the 4-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 1-position is substituted with a methylsulfonyl group and a propyl chain. This propyl chain is linked via an ether oxygen to a 4-carboxybutyl group.</p>
13-8C	 <p>Chemical structure of compound 13-8C. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a cyclopropyl group at the 2-position, a methylamino group at the 4-position, and a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 1-position is substituted with a methylsulfonyl group and a propyl chain. This propyl chain is linked via an ether oxygen to a 4-carboxybutyl group.</p>

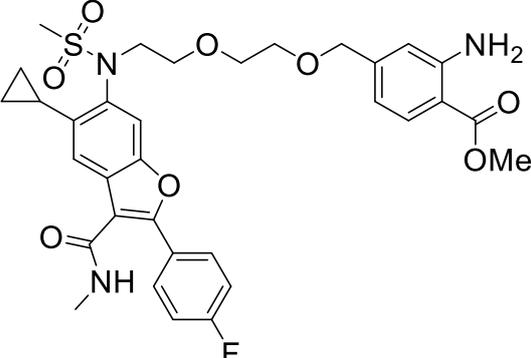
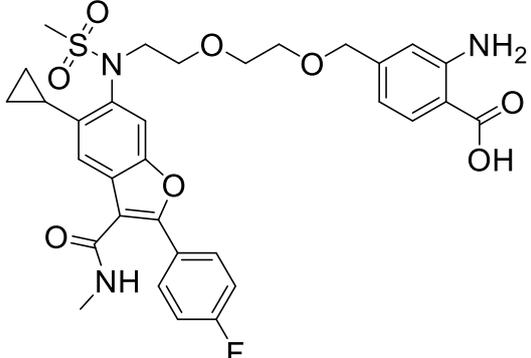
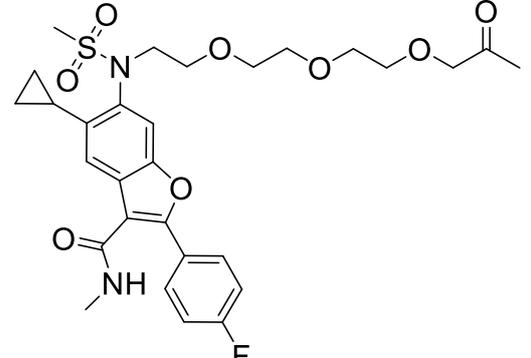
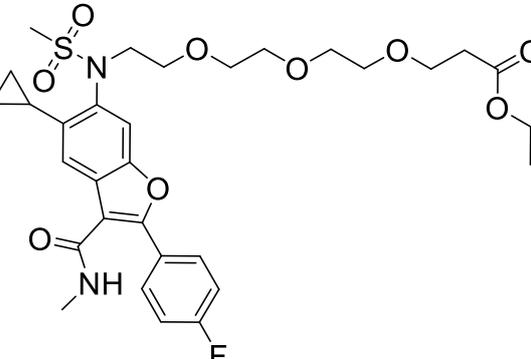
Composto	Estrutura
16-6	 <p>Chemical structure of compound 16-6. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group, a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃), and a 4-(4-methoxybenzyloxy)butyl group. The furan ring is substituted with a methylamino group (-NHCH₃) and a 4-fluorophenyl group.</p>
16-7	 <p>Chemical structure of compound 16-7. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group, a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃), and a 4-(4-carboxybenzyloxy)butyl group. The furan ring is substituted with a methylamino group (-NHCH₃) and a 4-fluorophenyl group.</p>
17A-8A	 <p>Chemical structure of compound 17A-8A. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group, a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃), and a 2-(2-(4-fluorobenzoyloxy)ethoxy)ethyl group. The furan ring is substituted with a methylamino group (-NHCH₃) and a 4-fluorophenyl group.</p>
18-9A	 <p>Chemical structure of compound 18-9A. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group, a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃), and a 2-(2-(4-methylbenzyloxy)ethoxy)ethyl group. The furan ring is substituted with a methylamino group (-NHCH₃) and a 4-fluorophenyl group.</p>

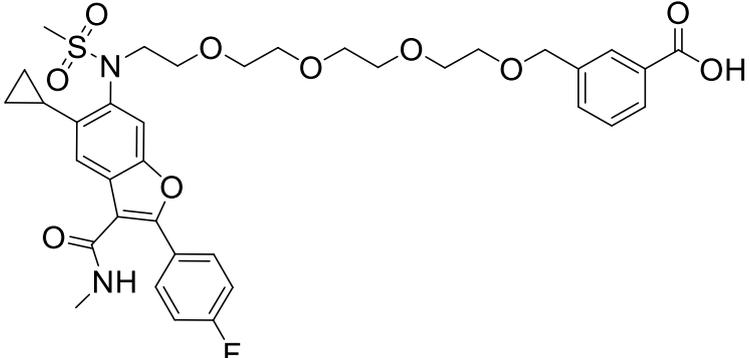
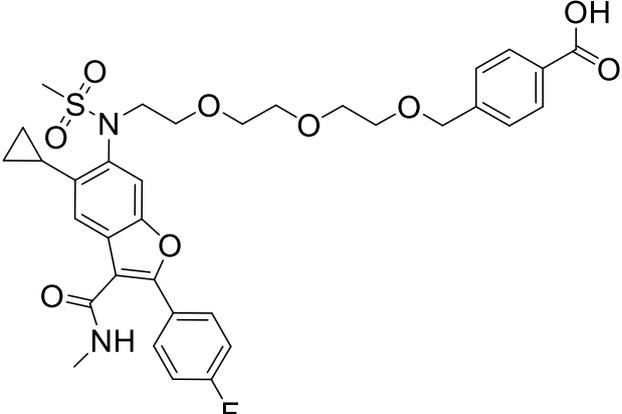
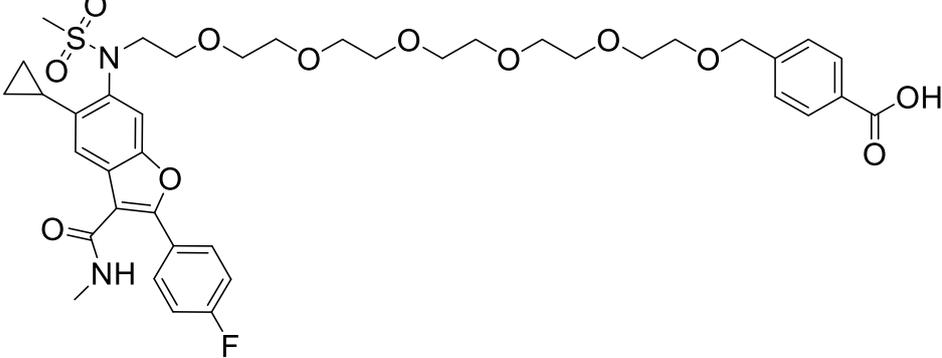
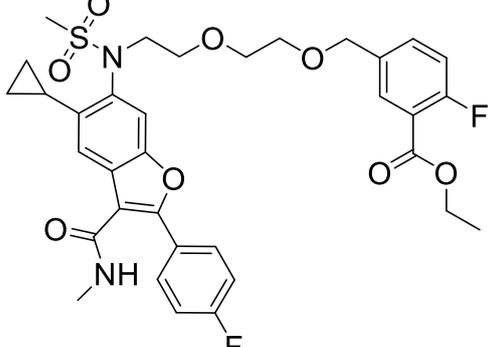
Composto	Estrutura
18-9B	 <p>The structure of 18-9B features a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a methylamino group (-NH-CH₃) and a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄-F). At the 5-position, there is a cyclopropyl group and a methylsulfonamide group (-NH-SO₂-CH₃). At the 6-position, there is a side chain consisting of a 2-(2-methoxyethoxy)ethyl group (-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-) attached to a 3-methyl-4-(methoxycarbonyl)phenyl ring (-C₆H₃(CH₃)-CO₂Me).</p>
18-10A	 <p>The structure of 18-10A is identical to 18-9B, except that the methoxycarbonyl group (-CO₂Me) is replaced by a carboxylic acid group (-CO₂H).</p>
18-10B	 <p>The structure of 18-10B is identical to 18-10A, showing the same core and side chain as 18-10A, with a carboxylic acid group (-CO₂H) at the end of the side chain.</p>
20-7	 <p>The structure of 20-7 is identical to 18-10A, but the side chain is attached to a naphthalene ring system instead of a phenyl ring, specifically at the 1-position of the naphthalene ring, with an ethyl ester group (-CO₂Et) at the 2-position.</p>

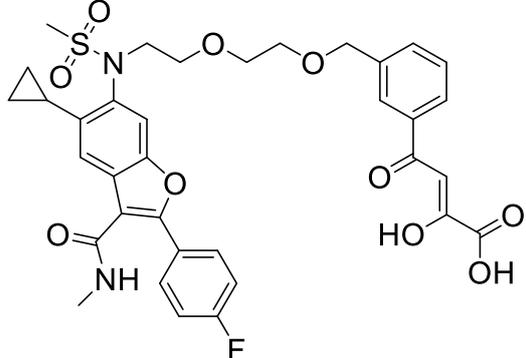
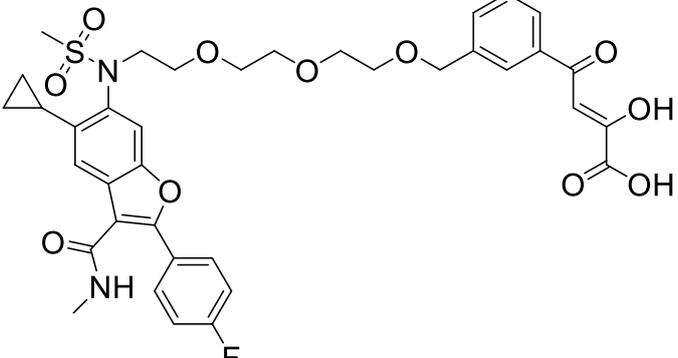
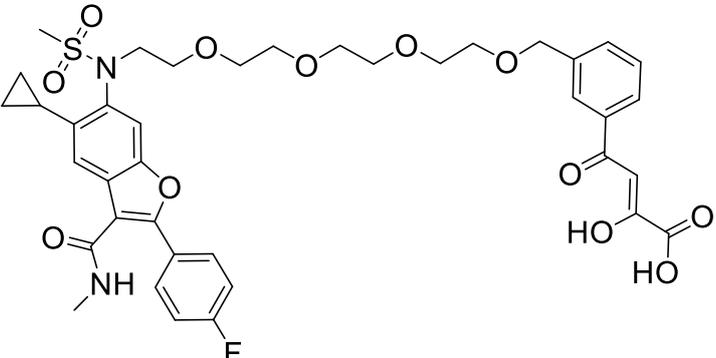
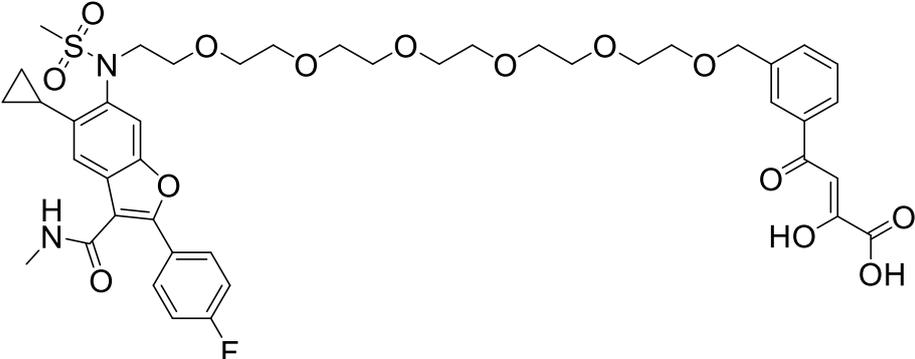
Composto	Estrutura
20-8	 <p>The structure of compound 20-8 features a central benzofuran core. At the 2-position of the furan ring, there is a methylamino group (-NH-CH₃) and a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄-F). At the 3-position of the benzene ring, there is a cyclopropyl group and a sulfonamide group (-NH-SO₂-CH₃). A 2-(2-(2-(2-hydroxybenzyl)oxy)ethoxy)ethyl ether chain is attached to the nitrogen of the sulfonamide group.</p>
23-5A	 <p>The structure of compound 23-5A is similar to 20-8, but the terminal hydroxyl group of the ether chain is esterified with a tert-butyl group (-O-C(=O)-tBu).</p>
23-6A	 <p>The structure of compound 23-6A is similar to 20-8, but the terminal hydroxyl group of the ether chain is a free carboxylic acid group (-COOH).</p>
23-6C	 <p>The structure of compound 23-6C is similar to 20-8, but the terminal hydroxyl group of the ether chain is a hydroxamic acid group (-CONHOH).</p>

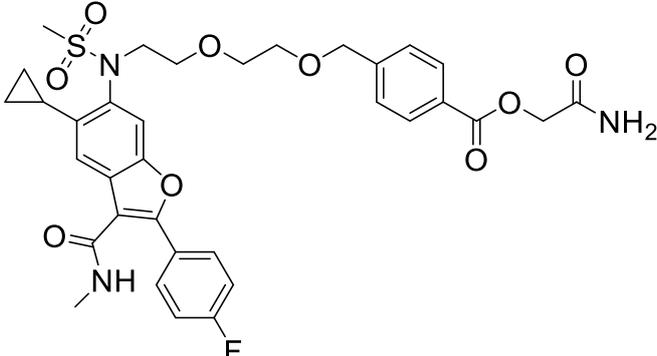
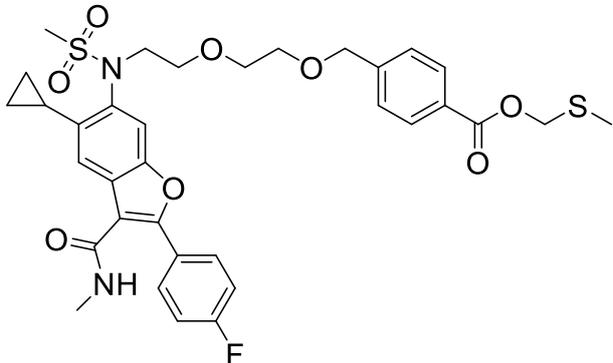
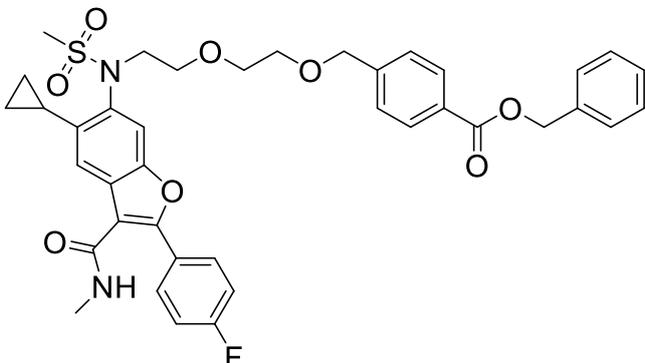
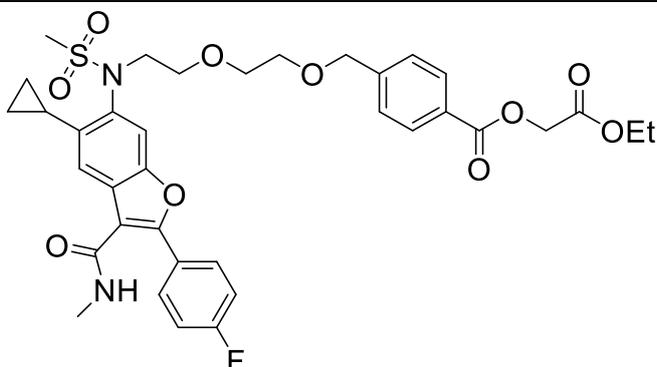
Composto	Estrutura
23-7A	 <p>Chemical structure of compound 23-7A. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group at the 6-position and a piperazine ring at the 7-position. The piperazine ring is further substituted with a methyl group and a propyl chain ending in a primary amide group (-NH₂). The furan ring of the benzofuran is substituted at the 2-position with a 4-fluorophenyl group and at the 3-position with a methylamino group (-NHCH₃).</p>
24-4	 <p>Chemical structure of compound 24-4. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group at the 6-position and a piperazine ring at the 7-position. The piperazine ring is further substituted with a methyl group and a propyl chain ending in a carboxylic acid group (-COOH). The furan ring of the benzofuran is substituted at the 2-position with a 4-fluorophenyl group and at the 3-position with a methylamino group (-NHCH₃).</p>
27-8A	 <p>Chemical structure of compound 27-8A. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group at the 6-position and a piperazine ring at the 7-position. The piperazine ring is further substituted with a methyl group and a hexyl chain ending in a tert-butyl ester group (-COOtBu). The furan ring of the benzofuran is substituted at the 2-position with a 4-fluorophenyl group and at the 3-position with a methylamino group (-NHCH₃).</p>
27-9A	 <p>Chemical structure of compound 27-9A. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group at the 6-position and a piperazine ring at the 7-position. The piperazine ring is further substituted with a methyl group and a hexyl chain ending in a carboxylic acid group (-COOH). The furan ring of the benzofuran is substituted at the 2-position with a 4-fluorophenyl group and at the 3-position with a methylamino group (-NHCH₃).</p>

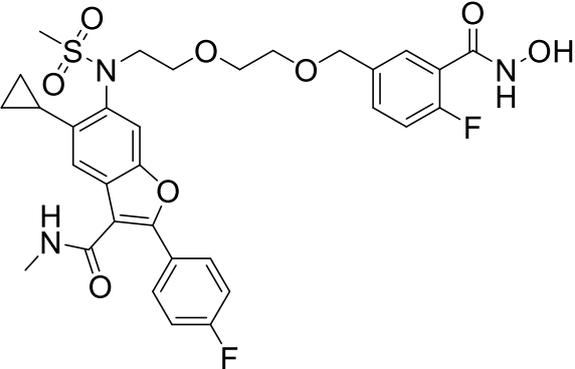
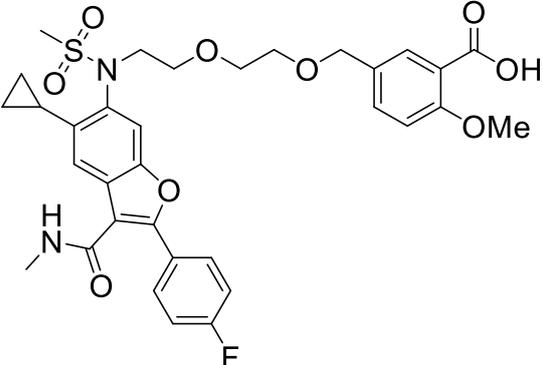
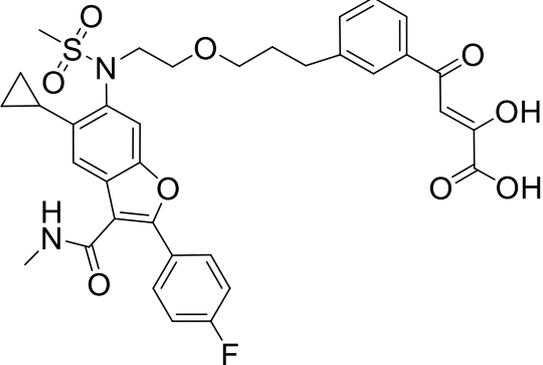
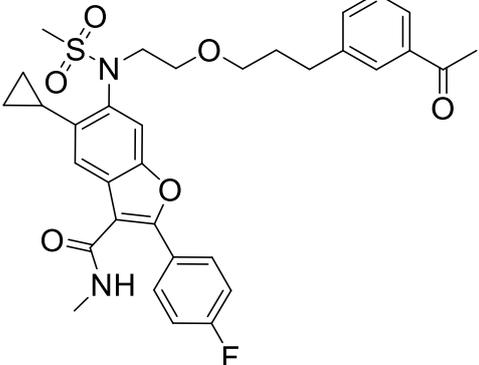
Composto	Estrutura
28-7A	 <p>Chemical structure of compound 28-7A. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a methylamino group (-NH-CH₃) at position 2, a 4-fluorophenyl group at position 4, and a cyclopropyl group at position 6. The nitrogen at position 7 is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂-CH₃) and a long alkoxy chain (-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CO₂-tBu).</p>
28-8A	 <p>Chemical structure of compound 28-8A. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a methylamino group (-NH-CH₃) at position 2, a 4-fluorophenyl group at position 4, and a cyclopropyl group at position 6. The nitrogen at position 7 is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂-CH₃) and a long alkoxy chain (-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOH).</p>
29-7	 <p>Chemical structure of compound 29-7. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a methylamino group (-NH-CH₃) at position 2, a 4-fluorophenyl group at position 4, and a cyclopropyl group at position 6. The nitrogen at position 7 is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂-CH₃) and a chain consisting of two ethoxy groups (-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-) connected to a 3,5-dinitrobenzoyl group (-CO₂-Me).</p>
29-8	 <p>Chemical structure of compound 29-8. It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a methylamino group (-NH-CH₃) at position 2, a 4-fluorophenyl group at position 4, and a cyclopropyl group at position 6. The nitrogen at position 7 is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂-CH₃) and a chain consisting of two ethoxy groups (-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-) connected to a 3,5-dinitrobenzoyl group (-COOH).</p>

Composto	Estrutura
29-9	 <p>The structure of compound 29-9 features a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a methylamino group (-NH-CH₃). At the 4-position, there is a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄-F). At the 5-position, there is a cyclopropyl group. At the 6-position, there is a methylsulfonamide group (-NH-SO₂-CH₃). A 2-(4-aminophenoxy)ethoxy chain is attached to the nitrogen of the sulfonamide group. The terminal phenyl ring of this chain has an amino group (-NH₂) at the para position and a methyl ester group (-CO₂Me) at the ortho position.</p>
29-10	 <p>The structure of compound 29-10 is identical to 29-9, except that the methyl ester group (-CO₂Me) on the terminal phenyl ring is replaced by a carboxylic acid group (-CO₂H).</p>
30-1	 <p>The structure of compound 30-1 is identical to 29-9, except that the terminal phenyl ring of the 2-(4-aminophenoxy)ethoxy chain is replaced by an acetyl group (-CO₂CH₃).</p>
30-3	 <p>The structure of compound 30-3 is identical to 29-9, except that the terminal phenyl ring of the 2-(4-aminophenoxy)ethoxy chain is replaced by an ethyl ester group (-CO₂CH₂CH₃).</p>

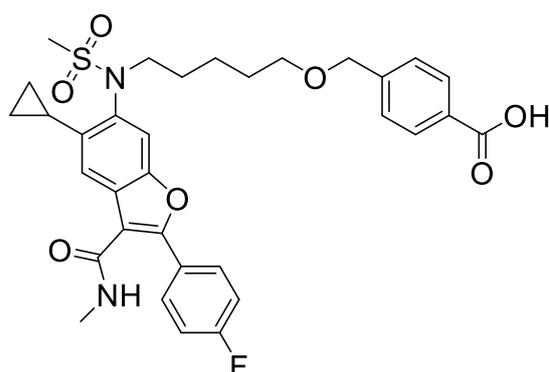
Composto	Estrutura
30-4	
30-7	
30-13	
30-14	

Composto	Estrutura
02-10A	 <p>Chemical structure of compound 02-10A. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl group, a methylsulfonamide group (-NHCH₃), and a 4-fluorophenyl group. The furan ring is substituted with a methyl group. A 2-(4-phenoxyphenoxy)ethyl chain is attached to the nitrogen of the sulfonamide group. This chain is further extended with a 4-(2-hydroxy-2-oxoethyl)phenoxy group, which is connected to a maleic acid moiety (cis-butenedioic acid).</p>
02-10B	 <p>Chemical structure of compound 02-10B. It features a central benzofuran core, identical to 02-10A. The 2-(4-phenoxyphenoxy)ethyl chain is extended with an additional ethoxy group, resulting in a 2-(4-(2-ethoxyphenoxy)phenoxy)ethyl chain. This chain is further extended with a 4-(2-hydroxy-2-oxoethyl)phenoxy group, which is connected to a maleic acid moiety.</p>
02-10C	 <p>Chemical structure of compound 02-10C. It features a central benzofuran core, identical to 02-10A. The 2-(4-phenoxyphenoxy)ethyl chain is extended with two additional ethoxy groups, resulting in a 2-(4-(2,2-diethoxyphenoxy)phenoxy)ethyl chain. This chain is further extended with a 4-(2-hydroxy-2-oxoethyl)phenoxy group, which is connected to a maleic acid moiety.</p>
02-10E	 <p>Chemical structure of compound 02-10E. It features a central benzofuran core, identical to 02-10A. The 2-(4-phenoxyphenoxy)ethyl chain is extended with four additional ethoxy groups, resulting in a 2-(4-(2,2,2,2-tetraethoxyphenoxy)phenoxy)ethyl chain. This chain is further extended with a 4-(2-hydroxy-2-oxoethyl)phenoxy group, which is connected to a maleic acid moiety.</p>

Composto	Estrutura
06-8B5	 <p>Chemical structure of compound 06-8B5. It features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a methylamino group (-NHCH₃). The 5-position is substituted with a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄F). The 6-position is substituted with a cyclopropyl group. The 7-position is substituted with a methylsulfonamide group (-N(CH₃)SO₂CH₃). The 2-position of the benzimidazole is also substituted with a side chain: -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₄-CO-O-CH₂-C(=O)-NH₂.</p>
06-8B6	 <p>Chemical structure of compound 06-8B6. It features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a methylamino group (-NHCH₃). The 5-position is substituted with a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄F). The 6-position is substituted with a cyclopropyl group. The 7-position is substituted with a methylsulfonamide group (-N(CH₃)SO₂CH₃). The 2-position of the benzimidazole is also substituted with a side chain: -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₄-CO-O-CH₂-S-CH₃.</p>
06-8B7	 <p>Chemical structure of compound 06-8B7. It features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a methylamino group (-NHCH₃). The 5-position is substituted with a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄F). The 6-position is substituted with a cyclopropyl group. The 7-position is substituted with a methylsulfonamide group (-N(CH₃)SO₂CH₃). The 2-position of the benzimidazole is also substituted with a side chain: -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₄-CO-O-CH₂-C₆H₅.</p>
06-8B8	 <p>Chemical structure of compound 06-8B8. It features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a methylamino group (-NHCH₃). The 5-position is substituted with a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄F). The 6-position is substituted with a cyclopropyl group. The 7-position is substituted with a methylsulfonamide group (-N(CH₃)SO₂CH₃). The 2-position of the benzimidazole is also substituted with a side chain: -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-C₆H₄-CO-O-CH₂-C(=O)-OEt.</p>

Composto	Estrutura
17A-8B	 <p>The structure of compound 17A-8B features a central benzofuran core. At the 2-position of the furan ring, there is a methylamino group (-NHCH₃) and a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃). At the 3-position, there is a cyclopropyl group. At the 4-position, there is a piperonyloxy chain (-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-) which is further substituted with a 2-fluorophenyl group and a hydroxamic acid group (-C(=O)NHOH).</p>
17B-8	 <p>The structure of compound 17B-8 is similar to 17A-8B, but the hydroxamic acid group is replaced by a carboxylic acid group (-COOH) and a methoxy group (-OMe) is present at the 3-position of the phenyl ring.</p>
22-12	 <p>The structure of compound 22-12 is similar to 17A-8B, but the piperonyloxy chain is replaced by a propyl chain (-O-CH₂-CH₂-CH₂-) which is further substituted with a phenyl ring and a propenoic acid group (-CH=CH-COOH).</p>
30-5	 <p>The structure of compound 30-5 is similar to 17A-8B, but the piperonyloxy chain is replaced by a propyl chain (-O-CH₂-CH₂-CH₂-) which is further substituted with a phenyl ring and an acetyl group (-COCH₃).</p>

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



(16-7).

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método para tratar ou prevenir infecção ou reativação do vírus da hepatite C em um hospedeiro, ou para reduzir a atividade da polimerase do vírus da hepatite C em um hospedeiro, ou para reduzir a replicação do vírus da hepatite C em um hospedeiro.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que compreende ainda pelo menos um agente ativo selecionado dentre o grupo que consiste em interferons, ribavirina, inibidores de polimerase de nucleosídeo NS5B de HCV, inibidores de polimerase de não nucleosídeo NS5B de HCV, inibidores de protease de NS3-4A de HCV, inibidores de NS5A de HCV, inibidores de entrada de HCV, inibidores de NS3 de HCV, inibidores de helicase de NS3 de HCV, inibidores de NS4B de HCV e inibidores de ciclofilina humana.

17. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, juntamente a pelo menos um agente ativo selecionado dentre interferons, ribavirina, inibidores de polimerase de nucleosídeo NS5B de HCV, inibidores de polimerase de não nucleosídeo NS5B de HCV, inibidores de protease de NS3-4A de HCV, inibidores de NS5A de HCV, inibidores de entrada de HCV, inibidores de NS3 de HCV, inibidores de helicase de NS3 de HCV, inibidores de NS4B de HCV e inibidores de ciclofilina humana.

18. Uso de um composto, como definido em qualquer uma

das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir infecção ou reativação do vírus da hepatite C em um indivíduo.

19. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para reduzir uma atividade de polimerase do vírus da hepatite C em um indivíduo.

20. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para reduzir a replicação do vírus da hepatite C em um indivíduo.

21. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para uso combinado com pelo menos um agente ativo selecionado dentre o grupo que consiste em interferons, ribavirina, inibidores de polimerase de nucleosídeo NS5B de HCV, inibidores de polimerase de não nucleosídeo NS5B de HCV, inibidores de protease de NS3-4A de HCV, inibidores de NS5A de HCV, inibidores de entrada de HCV, inibidores de NS3 de HCV, inibidores de helicase de NS3 de HCV, inibidores de NS4B de HCV e inibidores de ciclofilina humana.