



(21) BR 112019017567-9 A2



* B R 1 1 2 0 1 9 0 1 7 5 6 7 A 2 *

(22) Data do Depósito: 23/02/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 24/03/2020

República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(54) Título: DERIVADOS DE 1,4,6-TRISSUBSTITUÍDO-2-ALQUIL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL COMO INIBidores DA DI-HIDRO-OROTATO OXIGENASE

(51) Int. Cl.: C07D 235/08; C07D 401/10; C07D 403/10; C07D 413/10; C07D 417/10; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/02/2017 IN 201741006586.

(71) Depositante(es): MERCK PATENT GMBH.

(72) Inventor(es): SIVA SANJEEVA RAO THUNUGUNTLA; SUBRAMANYA HOSAHALLI; SUNIL KUMAR PANIGRAHI; MATTHIAS SCHWARZ; MICHAEL ARLT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018054602 de 23/02/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/154088 de 30/08/2018

(85) Data da Fase Nacional: 23/08/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a derivados de 1,4,6 trissubsti-tuído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol como compostos inibidores da di-hidro-ortotato oxigenase de fórmula (I), que podem ser terapeuticamente úteis como inibidores da DHODH, em que R1 a R3 e ?m? possuem os significados dados no relatório descritivo, e seus sais ou estereoisômeros sal farmaceuticamente aceitáveis que são úteis no tratamento e prevenção de doenças ou distúrbios, em particular seu uso em doenças ou distúrbios onde existe uma vantagem na inibição de DHODH. A presente invenção também fornece métodos para a sintetização de derivados de 1,4,6 trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol de fórmula (I). A presente invenção também fornece formulações farmacêuticas compreendendo pelo menos um do composto inibidor da DHODH de fórmula (I) juntamente com um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE 1,4,6-TRISSUBSTITUÍDO-2-ALQUIL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL COMO INIBidores DA DI-HIDRO-OROTATO OXIGENASE**".

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica a prioridade do Pedido Provisório Indiano No. 201741006586, depositado em 24 de fevereiro de 2017, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

CAMPO DE INVENÇÃO

[0002] A presente invenção refere-se a derivados de 1,4,6-trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol de fórmula (I) que são inibidores da di-hidro-orotato desidrogenase.

[0003] A presente invenção também se refere ao processo para a preparação dos compostos da presente invenção, composições farmacêuticas compreendendo-os, e seu uso para o tratamento e prevenção de doenças ou distúrbios, em particular seu uso em doenças ou distúrbios associados, onde há uma vantagem na inibição da DHODH.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0004] A DHODH é uma proteína que catalisa uma das etapas da via biossintética de nucleotídeo da denovo pirimidina. (Greene et al. Biochem Pharmacol 1995, 50:861-7; Davis J.P et al. FASEB J 1996, 10(6): Abst C23). Ela catalisa a única reação de oxidação/redução nessa via, que é a etapa de converter DHO (di-hidro-orotato) em orotato com o auxílio do cofator de flavina e de um receptor de elétrons. Os inibidores da dihidroorotato desidrogenase foram observados de possuir aplicações mais amplas como agentes quimioterápicos. (Kensler et al. 1989 in: Design of Enzyme Inhibitors as Drugs; Sandler, M., and Smith, H. J. Eds., pp 379-401 Oxford Univ Press, Oxford England; Cody et al. Am. J. Clin. Oncol. 16, 526-528 (1993)).

[0005] Como um exemplo para inibidores da DHODH, o derivado de quinolina Brequinar (ácido 6-fluoro-2-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-3-metil-4-quinolinacarboxílico) apresenta uma atividade anticancerígena para a leucemia de murino L1210. (Andreson LW. Et al. Cancer Commun. 1989;1(6):381-7 ; Chen SF. et al. Cancer Res. 1986 Oct;46(10):5014-9). Também foi demonstrado que o Brequinar potencializa a atividade antitumoral de 5-fluorouracila em um tumor de cólon do modelo de murino 38 através da modulação específica do tecido de grupos de nucleotídeo de uridina. (G Pizzorno et al. Cancer Res. 1992 Apr 1; 52:1660-5).

[0006] Os inibidores da DHODH também podem ser úteis no tratamento de doenças mediadas por vírus (ver a US 6.841.561). Além disso, sabe-se que a inibição da DHODH está entre um alvo promissor no tratamento da rejeição de transplantes, artrite reumatoide, psoríase assim como doenças autoimune (Kovarik, J. M. et al. Expert Opin. Emerg. Drugs 2003, 8, 47; Allison, A.C. Transplantation Proc. (1993) 25(3) Suppl. 2, 8-18); Makowka, L., Immunolog Rev.(1993) 136, 51-70; Davis J.P et al. Biochemistry 1996, 35:1270-3).

[0007] A leflunomida, um inibidor bem conhecido da DHODH, é um fármaco sintético atualmente comercializado, um fármaco de baixo peso molecular da classe isoxazol (ver EP0527736, JP 1993506425, JP 1999322700, JP 1999343285, US 5494911, US5532259, WO19991017748) e utilizado no tratamento da artrite reumatoide e também está sob avaliação para uso no tratamento de doença inflamatória intestinal e rejeição crônica de aloenxerto.

[0008] In vivo, a Leflunomide é rapidamente transformada em seu metabólito ativo Teriflunomide, que exerce seus efeitos antiinflamatórios, antiproliferativos e imunossupressores através de mecanismos que não são completamente compreendidos. A Teriflunomide não é apenas um inibidor potencial da proteína tirosina cinase in vivo, mas

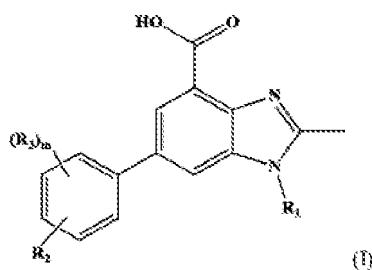
um inibidor 100 a 1000 vezes maior da DHODH (Davis J.P et al. FASEB J 1996, 10(6): Abst C23; Davis J.P et al. Biochemistry 1996, 35:1270-3).

[0009] Com o aumento do número de pacientes afetados por doenças autoimunes e relacionadas, existe uma necessidade não satisfeita de novos fármacos que possam tratar essas doenças de forma mais eficaz. Existe ainda uma necessidade crucial de agentes imuno-supressores, que são ainda úteis em uma ampla variedade de doenças inflamatórias autoimunes e crônicas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide crônica, esclerose múltipla, diabetes melito tipo I, doenças inflamatórias intestinais, cirrose biliar, uveíte e outros distúrbios tais como a doença de Crohn, colite ulcerativa, penfigóide bolhoso, sarcoidose, psoríase, miosite autoimune, granulomatose de Wegener, ictiose, oftalmopatia de Graves, dermatite atópica e asma. Eles também podem ser úteis como parte de regimes quimioterápicos para o tratamento de cânceres, linfomas e leucemias, isoladamente ou em combinação com compostos antitumorais bem conhecidos da pessoa versada na técnica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] A presente invenção refere-se aos derivados de 1,4,6-trissubstituídos-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol como inibidores da dihidro-orotato oxigenase (também conhecidos como inibidores da dihidro-orotato desidrogenase). Estes derivados podem ser úteis como medicamentos no tratamento de distúrbios autoimunes e inflamatórios tais como esclerose múltipla, artrite reumatoide e doenças como o câncer.

[0011] Em particular, a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula (I):



ou um sal solvato, tautômero, hidrato, estereoisômero e mistura de isômeros farmaceuticamente aceitáveis, ou seus N-óxidos;
em que;

R₁ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila linear ou ramificada;

R₂ é um C_b opcionalmente substituído, um Het opcionalmente substituído ou -O-(CH₂)_pC_b'; em que o substituinte opcional, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de uma ou mais ocorrências de R₄;

R₃ é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada ou -OR₅;

R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, -(CH₂)_pO(CH₂)_qR₇, -(CH₂)_pS(=O)_xR₅, -C(R₅)=NOR₅, -(CH₂)_pHet' e -(CH₂)_pNR₅(CH₂)_qR₆;

R₅ é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₆ alquila linear ou ramificada;

R₆ é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, -(CO)Het, C_b', Het', -CF₃, -C≡CR₅, -N(R₅)₂, -S(=O)_xR₅ e -OR₅;

R₇ é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, C_b', Het', -CF₃, -C≡CR₅, -N(R₅)₂ ou -S(=O)_xR₅;

C_b e C_b' independentemente representam um sistema de anéis monocíclico, bicíclico fundido ou não fundido, carbocíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 3 a 14 átomos de carbono; em que o C_b e C_b' são opcionalmente substituídos com 'n' ocorrências de R₇;

Het e Het' independentemente representam um sistema de anéis monocíclico, bicíclico fundido ou não fundido, heterocíclico saturado, insa-

turado ou aromático de 3 a 14 membros tendo pelo menos 1 a 4 heteroátomos ou heterogrupos selecionados de N, O, S, CO, NH, SO e SO₂; em que o Het e Het' são opcionalmente substituídos com 'n' ocorrências de R₈;

R₈, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de halogênio, hidróxi, oxo e C₁-C₆ alquila linear ou ramificada;

'm' é 0 a 4; 'n', 'p' e 'q' independentemente representa 0 a 3; e 'x' é 0 a 2.

[0012] Em mais outro aspecto da presente invenção, refere-se ao processo para a preparação de novos derivados de 1,4,6 trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol de fórmula (I).

[0013] Em um outro aspecto da presente invenção, refere-se à composição farmacêutica compreendendo derivados de 1,4,6 trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol de fórmula (I) e processos para a sua preparação.

[0014] Em ainda mais outro aspecto da presente invenção, a invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula (I) e seus derivados, solvatos, tautômeros, sais e estereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações como um medicamento, através da inibição da atividade da enzima di-hidro-rotato oxigenase no tratamento de distúrbio como esclerose múltipla e outras doenças tais como distúrbios inflamatórios, artrite reumatoide e câncer.

[0015] A menos que definido de outra maneira, todos os termos técnicos e científicos utilizados nesta invenção possuem o mesmo significado como é comumente entendido por uma pessoa de habilidade na técnica à qual a presente matéria aqui pertence. Como utilizado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, a não ser que especificado ao contrário, os seguintes termos possuem o significado indicado de modo a facilitar a compreensão da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0016] As formas singulares "um", "uma", "o" e "a" abrangem as referências plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário.

[0017] Como aqui utilizado, os termos "opcional" ou "opcionalmente" significam que o evento ou circunstância subsequentemente descrito pode ocorrer ou não, e que a descrição inclui casos em que o evento ou a circunstância ocorre, assim como casos nas quais ele não ocorre. Por exemplo, "alquila opcionalmente substituída" refere-se à alquila que pode ser substituída, assim como o evento ou a circunstância em que a alquila não é substituída.

[0018] O termo "opcionalmente substituído" refere-se às porções tendo substituintes que substituem hidrogênio em um ou mais carbonos da cadeia principal. Ficará entendido que "substituição" ou "substituído por" inclui a condição implícita de que tal substituição está de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do substituinte, e que a substituição resulta em um composto estável, por exemplo, que não espontaneamente passa por transformação tal como por rearranjo, ciclização, eliminação, etc. Como aqui utilizado, o termo "substituído" é contemplado de incluir todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Em um aspecto amplo, os substituintes permissíveis incluem os substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos de compostos orgânicos. Os substituintes permissíveis podem ser um ou mais e os iguais ou diferentes de compostos orgânicos apropriados. Para os propósitos desta invenção, os heteroátomos tais como o nitrogênio podem ter substituintes de hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permissíveis de compostos orgânicos aqui descritos que satisfaçam as valências dos heteroátomos. Os substituintes podem incluir quaisquer substituintes aqui descritos, por exemplo, um halogênio,

uma hidroxila, uma carbonila (tal como uma carboxila, uma alcoxicarbonila, uma formila ou uma acila), uma tiocarbonila (tal como um tioéster, um tioacetato ou um tioformiato), uma alcoxila, uma fosforila, um fosfato, um fosfonato, um fosfinato, um amino, um amido, uma amidina, uma imina, um ciano, um nitro, um azido, um sulfidrila, um alquiltio, um sulfato, um sulfonato, uma sulfamoíla, um sulfonamido, uma sulfonyla, uma heterociclila, uma aralquila, ou um componente aromático ou heteroaromático. Ficará entendido por aqueles versados na técnica que os substituintes podem eles mesmos ser substituídos, se apropriado. A menos que especificamente mencionado como "não substituído", as referências às porções químicas nesta invenção são compreendidas de incluir as variantes substituídas. Por exemplo, referência a um grupo ou componente de "arila" implicitamente inclui as variantes tanto substituídas quanto não substituídas.

[0019] "Alquila" ou " C_1-C_6 alquila linear ou ramificada" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto que pode ser uma cadeia linear ou ramificada, contendo o número indicado de átomos de carbono, por exemplo, um grupo de C_1-C_6 alquila pode ter de 1 a 6 (inclusivos) átomos de carbono nele. Exemplos de grupos de C_1-C_4 e C_1-C_6 alquila incluem, mas não são limitados a estes, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, isopentila, neopentila e isohexila. Um grupo de alquila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais grupos adequados.

[0020] "Arila" ou "anel carbocíclico aromático" refere-se a um sistema de anel carbocíclico aromático monocíclico, bicíclico ou policíclico opcionalmente substituído de cerca de 6 a 14 átomos de carbono. Exemplos de um grupo de C_6-C_{14} arila incluem, mas não são limitados a estes, fenila, naftila, bifenila, antrila, tetrahidronaftila, fluorenila, indanila, bifenilenila e acenaftila. Grupo arila que pode ser não substituído ou substituído com um ou mais grupos adequados.

[0021] "Cb e Cb'" refere-se a um sistema de anel monocíclico, bicíclico fundido ou não fundido, carbocíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 3 a 14 átomos de carbono. Exemplos de grupo de anel carbocíclico incluem, mas não são limitados a estes, arila e cicloalquila. Grupo Cb que pode ser não substituído ou substituído com um ou mais grupos adequados.

[0022] "Cicloalquila" refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico, bicíclico ou policíclico não aromático, saturado ou insaturado. Exemplos representativos de uma cicloalquila incluem, mas não são limitados a estes, ciclopropila, ciclopentila, cicloheptila, ciclo-octila, decaidronaftalen-1-ila, octaidro-1H-inden-2-ila e decaidro-1H-benzo[7] anulen-2-ila. Uma cicloalquila pode ser não substituída ou substituída com um ou mais grupos adequados.

[0023] "Haloalquila" refere-se a um grupo alquila, conforme definido acima, em que um ou mais dos átomos de hidrogênio do grupo alquila foram substituídos por -F, -Cl, -Br ou -I. Exemplos de um grupo haloalquila incluem, mas não são limitados a estes, -CH₂F, -CCl₃, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(Br)CH₃, -CH₂ CH(Cl)CH₂CH₃, -CH(F)CH₂CH₃ e -C(CH₃)₂(CH₂Cl). Um grupo haloalquila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais grupos adequados.

[0024] "Halogênio" ou "halo" inclui flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0025] "Het e Het'" refere-se a um sistema de anel monocíclico, bicíclico fundido ou não fundido, heterocíclico saturado, insaturado ou aromático de 3 a 14 membros tendo pelo menos 1 a 4 heteroátomos ou heterogrupos selecionados de átomos de N, O, S e/ou um grupo CO, SO ou SO₂. Exemplos de grupo de anel heterocíclico incluem, mas não são limitados a estes, heteroarila e heterocicloalquila. Grupo Het que pode ser não substituído ou substituído com um ou mais grupos adequados. Grupos Het exemplares incluem azetidinila, pirrolidinila, pirrolidin-2-onila, piperidinila, 1-metil piperidinila, piperazinila, morfo-

linila, tiomorfolino 1,1-dióxido, tiomorfolinila, tiazolidinila, 4,5-dimetiloxazolila, 1,3-dioxolanila, 1,4-dioxanila e similares.

[0026] "Heterocicloalquila" refere-se a um sistema de anel monocíclico ou policíclico saturado ou insaturado não aromático de 3 a 10 membros tendo pelo menos um heteroátomo ou heterogrupo selecionado de O, N, S, SO ou -SO₂. Adicionalmente, cada um de quaisquer dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo de carbono do anel heterocíclico pode ser substituído por um átomo de oxigênio para formar um substituinte de oxo (=O). Grupos de heterociclila exemplares incluem azitidinila, pirrolidinila, piperdinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiazolidinila, 1,3-dioxolanila, 1,4-dioxanila e similares. Um grupo de heterociclila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais grupos adequados.

[0027] "Heteroarila" ou "anel heterocíclico aromático" refere-se a um sistema de anel aromático monocíclico, bicíclico ou policíclico contendo pelo menos um heteroátomo selecionado a partir de oxigênio, enxofre ou nitrogênio. Exemplos de grupos de C₁-C₁₀ heteroarila incluem furano, tifeno, indol, azaíndol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzisoxazol, benzimidazol, N-metilbenzimidazol, azabenzimidazol, indazol, quinazolina, quinolina e isoquinolina. Grupos de C₁-C₉ heteroarila incluem aqueles em que um anel de fenila, piridina, pirimidina ou piridazina é fundido a um anel monocíclico de heteroclila, heteroarila de 5 ou 6 membros tendo um ou dois átomos de nitrogênio no anel, um átomo de nitrogênio em conjunto com um oxigênio ou um átomo de enxofre no anel, ou um átomo do anel de O ou S. Um grupo heteroarila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais grupos adequados.

[0028] "Heteroátomo" refere-se a um átomo de enxofre, nitrogênio ou oxigênio.

[0029] "Hidróxi" refere-se ao grupo de -OH.

[0030] "Anel de 3 a 14 membros contendo de 0 a 3 heteroátomos" refere-se a um anel cíclico monocíclico ou bicíclico aromático ou não aromático no qual de 1 a 4 dos átomos de carbono do anel foram independentemente substituídos por um átomo de N, O ou S. Exemplos representativos de um anel de 3 a 8 membros incluem, mas não são limitados a estes, morfolina, pirrol, ciclobutila, fenila, piridina, piridolina, tetra-hidroisoquinolina.

[0031] Como utilizado nesta invenção, o termo "composto(s)" compreende os compostos descritos na presente invenção. De preferência, o termo "composto(s)" compreende os compostos de fórmula (I).

[0032] Como aqui utilizado, o termo "compreende" ou "comprendendo" é geralmente utilizado no sentido de incluir, isto é, que permite a presença de uma ou mais características ou componentes.

[0033] Conforme aqui utilizado, o termo "ou" significa "e/ou", salvo indicação em contrário.

[0034] Como utilizado nesta invenção, o termo "incluso" assim como outras formas, tais como "incluir", "inclui" e "incluso", não é limitativo.

[0035] Como aqui utilizado, o termo "composição" pretende abranger um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Por "farmaceuticamente aceitável" significa que o veículo, diluente ou excipiente deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao seu receptor.

[0036] Conforme utilizado nesta invenção, o termo "tratar", "tratan-

do" e "tratamento" refere-se a um método de aliviar ou anular uma doença e/ou seus sintomas concomitantes.

[0037] Como utilizado nesta invenção, o termo "prevenir", "prevê-nindo" e "prevenção" refere-se a um método de prevenir o início de uma doença e/ou seus sintomas concomitantes ou a restrição de um indivíduo de adquirir uma doença. Conforme aqui utilizado, "prevenir", "prevê-nindo" e "prevenção" também inclui atrasar o início de uma doença e/ou seus sintomas concomitantes e reduzir um risco do indivíduo de adquirir uma doença.

[0038] Como aqui utilizado, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se àquela quantidade do composto a ser administrado suficiente para prevenir o desenvolvimento ou aliviar até certo ponto um ou mais dos sintomas da condição ou distúrbio a ser tratado.

[0039] "Farmaceuticamente aceitável" significa aquilo que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica e nem biologicamente nem de outro modo indesejável e inclui aquilo que é aceitável para uso veterinário assim como farmacêutico humano.

[0040] "Sal farmaceuticamente aceitável" refere-se aos sais dos compostos, que são farmaceuticamente aceitáveis e que possuem a atividade farmacológica desejada do composto original. Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem aqueles derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados. Tais sais incluem: sais de adição de ácido, formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido lático, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido malélico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-

hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metano sulfônico, ácido etano sulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzeno sulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido cânfora sulfônico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicoceptônico, ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxil naftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e similares.

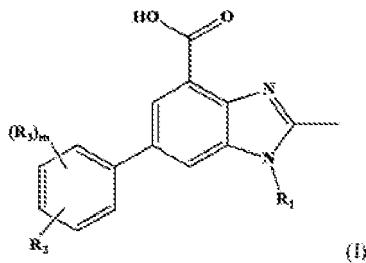
[0041] O termo "estereoisômeros" refere-se a quaisquer enantiômeros, diastereoisômeros ou isômeros geométricos dos compostos de fórmula (I), (IA) e (IB); sempre que eles forem quirais ou quando eles transportarem uma ou mais ligações duplas. Quando os compostos das fórmulas (I), (IA) e (IB) e as fórmulas relacionadas forem quirais, podem existir na forma racêmica ou oticamente ativa. Deve entender-se que a invenção abrange todas as formas isoméricas estereoquímicas, incluindo as formas diastereoméricas, enantioméricas e epiméricas, assim como d-isômeros e l-isômeros e suas misturas. Os estereoisômeros individuais de compostos podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis que contêm centros de quiral ou através da preparação de misturas de produtos enantioméricos seguido de separação tal como a conversão em uma mistura de diastereômeros seguida de separação ou recristalização, técnicas cromatográficas, separação direta de enantiômeros em colunas cromatográficas quirais, ou qualquer outro método apropriado conhecido na técnica. Os compostos de partida de estereoquímica particular estão disponíveis comercialmente ou podem ser produzidos e decididos por técnicas conhecidas na especialidade. Adicionalmente, os compostos da presente invenção podem existir como isômeros geométricos. A presente invenção inclui todos os isômeros

cis, trans, sin, anti, oposto (E) e em conjunto (Z), assim como as suas misturas apropriadas.

[0042] A presente invenção fornece derivados de 1,4,6 trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol de fórmula (I) úteis como inibidores da di-hidro-orotato oxigenase.

[0043] A presente invenção fornece ainda composições farmacêuticas compreendendo os ditos derivados de 1,4,6 trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol como agentes terapêuticos.

[0044] Em certas modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula (I):



ou um sal solvato, tautômero, hidrato, estereoisômero e mistura de isômeros farmaceuticamente aceitáveis, ou seus N-óxidos; em que;

R₁ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila linear ou ramificada;

R₂ é um Cb opcionalmente substituído, um Het opcionalmente substituído ou -O-(CH₂)_pCb'; em que o substituinte opcional, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de uma ou mais ocorrências de R₄;

R₃ é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada ou -OR₅;

R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, -(CH₂)_pO(CH₂)_qR₇, -(CH₂)_pS(=O)_xR₅, -C(R₅)=NOR₅, -(CH₂)_pHet' e -(CH₂)_pNR₅(CH₂)_qR₆;

R₅ é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₆ alquila linear ou ramificada;

R_6 é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, -(CO)Het, Cb', Het', -CF₃, -C≡CR₅, -N(R₅)₂, -S(=O)_xR₅ e -OR₅;

R_7 é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, Cb', Het', -CF₃, -C≡CR₅, -N(R₅)₂ ou -S(=O)_xR₅;

Cb e Cb' independentemente representam um sistema de anel monocíclico, bicíclico fundido ou não fundido, carbocíclico saturado, insaturado ou aromático tendo de 3 a 14 átomos de carbono; em que o Cb e Cb' são opcionalmente substituídos com 'n' ocorrências de R₇;

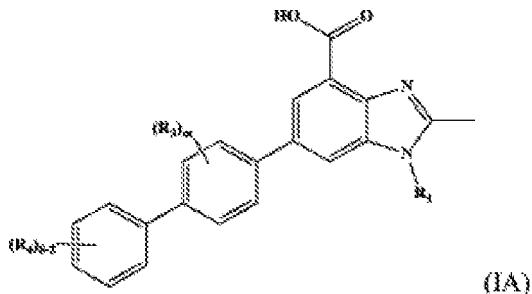
Het e Het' independentemente representam um sistema de anel monocíclico, bicíclico fundido ou não fundido, heterocíclico saturado, insaturado ou aromático de 3 a 14 membros tendo pelo menos de 1 a 4 heteroátomos ou heterogrupos selecionados de N, O, S, CO, NH, SO e SO₂; em que o Het e Het' são opcionalmente substituídos com 'n' ocorrências de R₈;

R₈, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de halogênio, hidróxi, oxo e C₁-C₆ alquila linear ou ramificada;

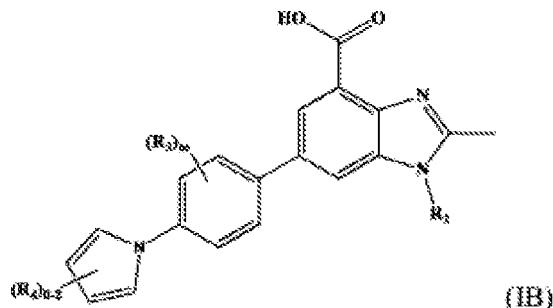
'm' é 0 a 4; 'n', 'p' e 'q' independentemente representam de 0 a 3; e 'x' é 0 a 2.

[0045] As modalidades abaixo são ilustrativas da presente invenção e não se destinam a limitar as reivindicações nas modalidades específicas exemplificadas.

[0046] De acordo com mais outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (IA):



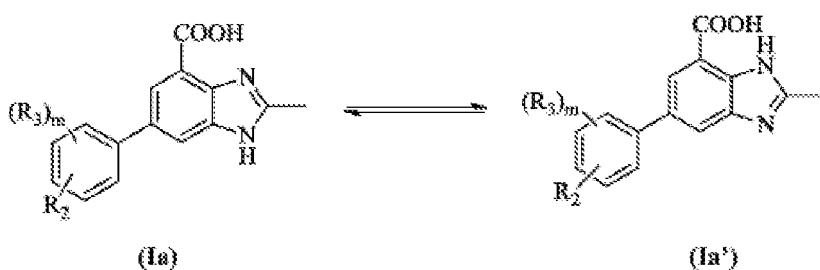
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste; em que R₁, R₃, R₄ e 'm' são os mesmos como definidos na fórmula (I). De acordo com mais outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (IB):



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste; em que R_1 , R_3 , R_4 e ‘m’ são os mesmos como definidos na fórmula (I).

[0047] Na modalidade particular, em que o grupo R_1 é hidrogênio e os grupos remanescentes são os mesmos como definidos na fórmula (I).

[0048] Derivados de 1,4,6 trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol de fórmula (I) da presente invenção em que R₁ é hidrogênio, também incluem todas as formas tautoméricas. As formas tautoméricas preferidas são representadas pelas seguintes fórmulas (Ia e Ia').



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste; em que R_2 , R_3 e 'm' são os mesmos como definidos na fórmula (I).

[0049] Em certas modalidades, R₂ representa um Cb opcionalmente substituído e os grupos remanescentes são os mesmos como definidos na fórmula (I).

[0050] Em certas modalidades, em que R_2 representa um Het op-

cionalmente substituído e os grupos remanescentes são os mesmos como definidos na fórmula (I).

[0051] Em outra modalidade particular, em que o grupo R₂ representa um -O-(CH₂)_pCb e os grupos remanescentes são os mesmos como definidos na fórmula (I).

[0052] Em outra modalidade, Cb representa fenila opcionalmente substituída com uma ou mais ocorrências de R₄ e os grupos remanescentes são os mesmos como definidos na fórmula (I).

[0053] Em outra modalidade, o dito Het acima representa pirrol, pirazol, piridila ou isoxazol; em que cada um de ditos grupos é opcionalmente substituído com uma ou mais ocorrências de R₄ e os grupos remanescentes são os mesmos como definidos na fórmula (I).

[0054] Em outra modalidade, R₄ representa hidrogênio, halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, -(CH₂)_pHet', -(CH₂)_pNR₅(CH₂)_qR₆, -(CH₂)_pO(CH₂)_qR₇, em que R₅ representa hidrogênio; e R₆ e R₇ independentemente representa Cb'e Het'.

[0055] Em outra modalidade, o dito Cb' acima representa fenila, ciclopropila e Het' representa piperidina, morfolina, 3-fluoro pirrolidina, tiomorfoline 1,1-dióxido e os grupos remanescentes são os mesmos como definidos na fórmula (I).

[0056] Em outra modalidade da presente invenção, se fornece o processo para a preparação de derivados de 1,4,6 trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol de fórmula (I).

[0057] O procedimento para os compostos de fórmula (I) é detalhado mais abaixo no relatório descritivo passo a passo incluindo a síntese geral de vários intermediários envolvidos no processo de fabricação dos compostos de acordo com a presente invenção.

[0058] Em mais outra modalidade particular da presente invenção, o composto de fórmula (I) é:

Exemplo No	Nomes IUPAC
1.	ácido 6-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
2.	ácido 6-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
3.	ácido 6-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
4.	ácido 6-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
5.	ácido 6-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
6.	ácido 6-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
7.	ácido 2-metil-6-(4-(piridin-3-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
8.	ácido 6-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
9.	ácido 2-metil-6-(4-(piridin-4-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
10.	ácido 6-(3'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
11.	ácido 2-metil-6-(3'-(trifluorometóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
12.	ácido 6-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;

13.	ácido 2-metil-6-(4'-(trifluorometóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
14.	ácido 6-(4'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
15.	ácido 6-(3'-(benzilóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
16.	ácido 6-(3'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
17.	ácido 6-(2'-(benzilóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
18.	ácido 6-(2'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
19.	ácido 6-(4'-(benzilóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
20.	ácido 6-(4'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
21.	ácido 6-(2'-fluoro-3'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
22.	ácido 6-(3'-(benzilóxi)-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
23.	ácido 6-(2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
24.	ácido 2-metil-6-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
25.	ácido 2-metil-6-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;

26.	ácido 2-metil-6-(4'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
27.	ácido 6-(4'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
28.	ácido 2-metil-6-(4'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
29.	ácido 2-metil-6-(4'-(tiomorfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
30.	ácido 6-(4'-(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
31.	ácido 2-metil-6-(3'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
32.	ácido 2-metil-6-(3'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
33.	ácido 2-metil-6-(3'-(tiomorfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
34.	ácido 6-(3'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

35.	ácido 2-metil-6-(3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
36.	ácido 6-(3'-(1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
37.	ácido 6-(3'-(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
38.	ácido 6-(3'-(dipropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
39.	ácido 6-(3'-(terc-butilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
40.	ácido 6-(3'-(cicloheptilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
41.	ácido 6-(3'-(3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
42.	ácido 2-metil-6-(2'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
43.	ácido 6-(2'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

44.	ácido 2-metil-6-(2'-(tiomorfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
45.	ácido 2-metil-6-(2'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
46.	ácido 2-metil-6-(2'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
47.	ácido 6-(2'-(1,1-dioxidotiomorfólico)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
48.	ácido 6-(2'-(ciclopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
49.	ácido 6-(2'-(dimetilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
50.	ácido 6-(2'-(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
51.	ácido 6-(2'-(cicloheptilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
52.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;

53.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
54.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-(tiomorfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
55.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
56.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
57.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
58.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
59.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
60.	ácido 6-(3'-(ciclopropilamino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

61.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
62.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
63.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(tiomorfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
64.	ácido 6-(4'-(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
65.	ácido 6-(4'-(1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
66.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
67.	ácido 6-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
68.	ácido 6-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
69.	ácido 6-(4-(benzilóxi)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;

70.	ácido 2-metil-6-(4'-(piperidin-4-ilmetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
71.	ácido 2-metil-6-(4'-(2-(piperidin-4-il)etóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
72.	ácido 2-metil-6-(3'-(piperidin-4-ilmetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
73.	ácido 2-metil-6-(3'-(piperidin-4-ilóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
74.	ácido 2-metil-6-(4'-(2-morfolinoetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
75.	ácido 2-metil-6-(3'-(2-(piperidin-4-il)etóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
76.	ácido 2-metil-6-(3'-(2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)etóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
77.	ácido (S)-2-metil-6-(3'-(pirrolidina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
78.	ácido 2-metil-6-(3'-(piperidine-4-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

79.	ácido 2-metil-6-(2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
80.	ácido 2-metil-6-(3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
81.	ácido 2-metil-6-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
82.	ácido 6-(2'-(benzilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
83.	ácido 6-(4'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
84.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
85.	ácido 2-metil-6-(4'-(metilsulfonil)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
86.	ácido 2-metil-6-(4'-(metiltio)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
87.	ácido 6-(3'-(benzilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
88.	ácido 6-(2'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
89.	ácido 2-metil-6-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;

90.	ácido 6-(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
91.	ácido 6-(4'-(benzilamino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
92.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
93.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
94.	ácido 6-(2'-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
95.	ácido (R)-6-(3'-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
96.	ácido 2-metil-6-(4'-(piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
97.	ácido 2-metil-6-(3'-(4-metilpiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
98.	ácido 6-(3'-(ciclopentilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
99.	ácido 6-(3'-(ciclopropilmetil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

100.	ácido 6-(3'-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
101.	ácido 6-(4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
102.	ácido 6-(2'-(3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
103.	ácido 6-(2'-(dipropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
104.	ácido 6-(2'-(2-metoxietil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
105.	ácido 2-metil-6-(2'-(2-oxoazepan-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
106.	ácido 6-(2'-(terc-butilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
107.	ácido (R)-6-(2'-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
108.	ácido 2-metil-6-(2'-(4-metilpiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
109.	ácido 2-metil-6-(2'-(2-oxopirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

110.	ácido 6-(2'(((ciclopropilmetil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
111.	ácido 6-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
112.	ácido 6-(3'(((2-metoxietil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
113.	ácido 2-metil-6-(3'((prop-2-em-1-ilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
114.	ácido 2-metil-6-(3'(((2-(metilsulfonil)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
115.	ácido (R)-6-(3'((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
116.	ácido 2-metil-6-(2'(((1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
117.	ácido (R)-6-(2'((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
118.	ácido 6-(2'((cicloexilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

119.	ácido 6-(2'-(cicloexil(metil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
120.	ácido (R)-2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(2-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
121.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(4-metilpiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
122.	ácido 6-(4'-(ciclopropilmetil)amino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
123.	ácido (R)-2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(2-fluoropirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
124.	ácido 6-(3'-(cicloexilmetil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
125.	ácido 6-(3'-(dimetilamino)propil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
126.	ácido 6-(3'-(di-isobutilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
127.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(prop-2-em-1-ilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

128.	ácido 6-(4'-(cicloexilamino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
129.	ácido 6-(2'-(cicloexilmetil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
130.	ácido 6-(2'-(4-hidroxicicloexil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
131.	ácido 2-metil-6-(2'-(prop-2-em-1-ilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
132.	ácido (E)-6-(3'-(metóxi-imino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
133.	ácido 6-(2'-(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
134.	ácido 6-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
135.	ácido 2-metil-6-(3'-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
136.	ácido 2-metil-6-(3'-(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

137.	ácido 6-(3'-(1,1-dioxidotiomorfólico)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
138.	ácido 6-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
139.	ácido 2-metil-6-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
140.	ácido 6-(2'-(di-isobutilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
141.	ácido 2-metil-6-(2'-(2-(piperidin-1-il)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
142.	ácido 2-metil-6-(2'-(3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
143.	ácido (E)-6-(3'-(etóxi-imino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
144.	ácido 6-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
145.	ácido 6-(2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
146.	ácido 6-(4'-(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

147.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(morfolinometil)fenil)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
148.	ácido (R)-2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
149.	ácido (R)-2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
150.	ácido 6-(2'-fluoro-6'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
151.	ácido 6-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
152.	ácido 2-metil-6-(2'-(((3-morfolinopropil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
153.	ácido 6-(2'-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
154.	ácido 6-(2'-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

155.	ácido 6-(3'-(cicloexilamino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético; e
156.	ácido 2-metil-6-(2'-(((2-(metilsulfonil)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero destes.

[0059] Em certas modalidades, a presente invenção fornece processos para a preparação de derivados de 1,4,6 trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol de fórmula (I).

[0060] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende o composto de fórmula (I) ou (IA) ou (IB) ou um sal farmaceuticamente aceitável ou estereoisômero deste e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável (tal como um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável). Em certas modalidades preferidas, a composição farmacêutica compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula (I).

[0061] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto como aqui descrito, opcionalmente misturado com um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável.

[0062] A presente invenção também fornece métodos para formular os compostos descritos para administração farmacêutica.

[0063] As composições e métodos da presente invenção podem ser utilizados para tratar um indivíduo com sua necessidade. Em certas modalidades, o indivíduo é um mamífero tal como um mamífero humano ou não humano. Quando administrada a um animal, tal como um ser humano, a composição ou o composto é preferivelmente administrado como uma composição farmacêutica que compreende, por

exemplo, um composto da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, soluções aquosas tais como água ou solução salina fisiologicamente tamponada ou outros solventes ou veículos tais como glicóis, glicerol, óleos tais como azeite ou ésteres orgânicos injetáveis. Em uma modalidade preferida, quando tais composições farmacêuticas forem para administração humana, particularmente para vias invasivas de administração (isto é, vias, tais como injeção ou implantação, que contornam o transporte ou a difusão através de uma barreira epitelial), a solução aquosa é livre de pirógenos ou substancialmente livre de pirógeno. Os excipientes podem ser selecionados, por exemplo, para efetuar a liberação retardada de um agente ou para seletivamente acertar uma ou mais células, tecidos ou órgãos. A composição farmacêutica pode estar na forma de dosagem unitária tal como comprimido, cápsula (incluindo cápsula fácil de deglutar e cápsula de gelatina), grânulo, liófilo para reconstituição, pó, solução, xarope, supositório, injeção ou similares. A composição também pode estar presente em um sistema de liberação transdérmica, por exemplo, um emplastro para a pele. A composição também pode estar presente em uma solução adequada para administração tópica, tal como um colírio.

[0064] Um veículo farmaceuticamente aceitável pode conter agentes fisiologicamente aceitáveis que atuam, por exemplo, para estabilizar, aumentar a solubilidade ou aumentar a absorção de um composto tal como um composto da invenção. Tais agentes fisiologicamente aceitáveis incluem, por exemplo, carboidratos, tais como glicose, sacarose ou dextrans, antioxidantes, tais como ácido ascórbico ou glutationa, agentes quelantes, proteínas de baixo peso molecular ou outros estabilizadores ou excipientes. A escolha de um veículo farmaceuticamente aceitável, incluindo um agente fisiologicamente aceitável, de-

pende, por exemplo, da via de administração da composição. A preparação da composição farmacêutica pode ser um sistema de liberação de fármaco autoemulsificante ou um sistema de administração de fármaco automicroemulsificante. A composição farmacêutica (preparação) também pode ser um lipossoma ou outra matriz polimérica, que pode nela incorporar, por exemplo, um composto da invenção. Os lipossomas, por exemplo, que compreendem fosfolipídeos ou outros lipídeos, são veículos não tóxicos, fisiologicamente aceitáveis e metabolizáveis que são relativamente simples de produzir e administrar.

[0065] A expressão "farmaceuticamente aceitável" é aqui utilizada para se referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo da perfeita avaliação médica, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, proporcional a uma relação benefício/risco razoável.

[0066] A expressão "veículo farmaceuticamente aceitável", tal como aqui utilizada, significa um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, tal como uma carga líquida ou sólida, diluente, excipiente, solvente ou material de encapsulamento. Cada veículo deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial para o paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem: (1) açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; (2) amidos, tais como amido de milho e amido de batata; (3) celulose e seus derivados, tais como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; (9) óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, azeite, óleo de

milho e óleo de soja; (10) glicóis, tais como propileno glicol; (11) polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; (12) ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; (13) ágar; (14) agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água livre de pirógeno; (17) solução salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções tamponantes de fosfato; e (21) outras substâncias compatíveis não tóxicas utilizadas nas formulações farmacêuticas.

[0067] Uma composição farmacêutica (preparação) pode ser administrada a um indivíduo por qualquer uma de várias vias de administração incluindo, por exemplo, por via oral (por exemplo, remédios líquidos como em soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas, comprimidos, cápsulas (incluindo cápsulas fáceis de deglutição e cápsulas de gelatina), bolus, pós, grânulos, pastas para aplicação na língua); absorção através da mucosa oral (por exemplo, sublingualmente); por via anal, retal ou vaginal (por exemplo, como um supositório vaginal, creme ou espuma); por via parenteral (incluindo por via intramuscular, por via intravenosa, por via subcutânea ou por via intratecal como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril); por via nasal; por via intraperitoneal; por via subcutânea; por via transdérmica (por exemplo, como um emplastro aplicado na pele); e por via tópica (por exemplo, como um creme, unguento ou pulverização aplicada na pele ou como um colírio). O composto também pode ser formulado para inalação. Em certas modalidades, um composto pode ser simplesmente dissolvido ou colocado em suspensão em água estéril. Detalhes de vias de administração apropriadas e composições adequadas para os mesmos podem ser encontrados, por exemplo, nas Pat. U.S. Nos. 6.110.973, 5.763.493, 5.731.000, 5.541.231, 5.427.798, 5.358.970 e 4.172.896, assim como nas patentes nelas citadas.

[0068] As formulações podem ser convenientemente apresentadas

na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer método bem conhecido na técnica de farmácia. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material portador para produzir uma forma de dosagem individual variará dependendo após o hospedeiro ser tratado do modo particular de administração. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material portador para produzir uma forma de dosagem única será geralmente àquela quantidade do composto que produz um efeito terapêutico. Geralmente, em cem por cento, esta quantidade irá variar entre cerca de 1 por cento a cerca de noventa e nove por cento do ingrediente ativo, de preferência de cerca de 5 por cento a cerca de 70 por cento, mais preferivelmente de cerca de 10 por cento a cerca de 30 por cento.

[0069] Os métodos para a preparação destas formulações ou composições incluem a etapa de levar em associação um composto ativo, tal como um composto da invenção, com o veículo e, opcionalmente, um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas por colocar em associação uniforme e intimamente um composto da presente invenção com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e depois, se necessário, moldar o produto.

[0070] As formulações da invenção adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas (incluindo cápsulas fáceis de deglutir e cápsulas de gelatina), cápsulas achatadas, pílulas, comprimidos, pastilhas (utilizando uma base aromatizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto), liófilos, pó, grânulos, ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou água em óleo, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (usando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia) e/ou como antis-

sépticos bucais e similares, cada um contendo uma quantidade pre-determinada de um composto da presente invenção como um ingrediente ativo. Composições ou compostos também podem ser administrados como bolus, eletuário ou pasta.

[0071] Para preparar as formas de dosagem sólidas para administração oral (incluindo cápsulas fáceis de deglutir e cápsulas de gelatina), comprimidos, pílulas, drágeas, pós, grânulos e similares), o ingrediente ativo é misturado com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio, e/ou qualquer um dos seguintes: (1) cargas ou diluentes, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e/ou ácido silícico; (2) aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarose e/ou acácia; (3) umectantes, tais como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tais como ágar-ágár, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio; (5) agentes retardadores de solução, tais como parafina; (6) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; (7) agentes umectantes, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol; (8) absorventes, tais como caulim e argila bentonita; (9) lubrificantes, tais como um talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e suas misturas; (10) agentes complexantes, tais como ciclodextrinas modificadas e não modificadas; e (11) agentes corantes. No caso de cápsulas (incluindo cápsulas fáceis de deglutir e cápsulas de gelatina), comprimidos e pílulas, as composições farmacêuticas também podem compreender agentes tamponantes. As composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser utilizadas como cargas em cápsulas de gelatina de carga macia e sólida utilizando excipientes tais como lactose ou açúcares do leite, assim como polietileno glicóis de alto peso molecular e similares.

[0072] Um comprimido pode ser produzido por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos prensados podem ser preparados utilizando aglutinante (por exemplo, gelatina ou hidroxipropilmetil celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrante (por exemplo, amido glicolato de sódio ou carboximetil celulose de sódio reticulada), surfactante ou agente dispersante. Os comprimidos moldados podem ser produzidos através da moldagem em uma máquina adequada de uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte.

[0073] Os comprimidos, e outras formas de dosagem sólidas das composições farmacêuticas, tais como drágeas, cápsulas (incluindo cápsulas fáceis de deglutição e cápsulas de gelatina), pílulas e grânulos, podem ser opcionalmente marcados ou preparados com revestimentos e invólucros, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Podem também ser formulados de modo a fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo utilizando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose em proporções variáveis para fornecer o perfil de liberação desejado, outras matrizes poliméricas, lipossomas e/ou microesferas. Eles podem ser esterilizados, por exemplo, mediante filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou mediante a incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril, ou em algum outro meio estéril injetável imediatamente antes do uso. Estas composições também podem opcionalmente conter agentes opacificadores e podem ser de uma composição que eles apenas liberam os ingredientes ativos, ou preferencialmente, em uma certa parte do trato gastrointestinal, opcionalmente, de um modo retardado. Exemplos de composições incorporadas que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O ingrediente ativo também pode estar na forma microencapsulada, se

apropriado, com um ou mais dos excipientes acima descritos.

[0074] As formas de dosagem líquidas úteis para administração oral incluem emulsões farmaceuticamente aceitáveis, liófilos para reconstituição, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além do ingrediente ativo, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente utilizados na técnica, tais como, por exemplo, água ou outros solventes, ciclodextrinas e seus derivados, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (em particular, óleos de sementes de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, mamona e gergelim), glicerol, álcool tetraidrofurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e suas misturas.

[0075] Além dos diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes edulcorantes, aromatizantes, corantes, perfumantes e conservantes.

[0076] As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois etoxiladoisoestearílicos, ésteres de polioxietileno sorbitol e sorbitano, celulose microcristalina, metaidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, e suas misturas.

[0077] As formulações das composições farmacêuticas para administração retal, vaginal ou uretral podem ser apresentadas como um supositório, que pode ser preparado através da mistura de um ou mais compostos ativos com um ou mais excipientes ou veículos não irritativos adequados compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, uma cera para supositórios ou um salicilato, e que seja sólido na temperatura ambiente, mas líquido na temperatura corporal e, portanto, irá derreter no reto ou na cavidade vaginal e liberar o

composto ativo.

[0078] As formulações das composições farmacêuticas para administração pela boca podem ser apresentadas como um antisséptico bucal ou uma pulverização oral ou um unguento oral.

[0079] Alternativa ou adicionalmente, as composições podem ser formuladas para liberação através de um cateter, um stent, fio ou outro dispositivo intraluminal. A liberação por meio de tais dispositivos pode ser especialmente útil para a liberação na bexiga, uretra, ureter, reto ou intestino.

[0080] As formulações que são adequadas para administração vaginal também incluem supositórios vaginais, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de pulverização contendo tais veículos que são conhecidos na técnica de serem apropriados.

[0081] As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica incluem pós, pulverizações, unguentos, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastros e inalantes. O composto ativo pode ser misturado sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e com quaisquer conservantes, tampões ou propulsores que possam ser necessários.

[0082] Os unguentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco ou suas misturas.

[0083] Os pós e pulverizações podem conter, além de um composto ativo, excipientes como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida ou misturas destas substâncias. As pulverizações podem adicionalmente conter propulsores habituais, tais como clorofluoroidrocarbonetos e hidrocarbonetos não substituídos voláteis, tais como butano e propano.

[0084] Os emplastros transdérmicos possuem a vantagem adicional de fornecer a liberação controlada de um composto da presente invenção ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser preparadas através da dissolução ou dispersão do composto ativo no meio apropriado. Os intensificadores de absorção também podem ser utilizados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa de tal fluxo pode ser controlada por fornecer uma membrana de controle de taxa ou dispersar o composto em uma matriz polimérica ou gel.

[0085] As formulações oftálmicas, pomadas, pós, soluções oculares e similares, também são contempladas de estar dentro do escopo desta invenção. As formulações oftálmicas exemplares são descritas nas Publicações U.S. Nos. 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 e 2005/004074 e na Pat. U.S. No. 6.583.124, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. Se desejável, as formulações oftálmicas líquidas possuem propriedades similares àquelas dos fluidos lacrimais, humor aquoso ou humor vítreo ou são compatíveis com esses fluidos. Uma via de administração preferida é a administração local (por exemplo, administração tópica, tal como colírios, ou administração através de um implante).

[0086] As frases “administração parenteral” e “administrada por via parenteral” como aqui utilizadas significam modos de administração diferentes da administração entérica e tópica, geralmente por injeção, e incluem, sem limitação, a injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbitária, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnóide, intraespinal e intraesternal.

[0087] As composições farmacêuticas adequadas para administração parenteral compreendem um ou mais compostos ativos em combinação com uma ou mais soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas isotônicas estéreis farmaceuticamente

aceitáveis, ou pós estéreis que podem ser reconstituídos em soluções ou dispersões estéreis injetáveis exatamente antes do uso, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido ou agentes de suspensão ou espessantes.

[0088] Exemplos de veículos aquosos e não aquosos adequados que podem ser empregados nas composições farmacêuticas da invenção incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, e similares) e suas misturas adequadas, óleos vegetais, tal como azeite, e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etila. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, através do uso de materiais de revestimento, tais como lecitina, através da manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões e através do uso de surfactantes.

[0089] Estas composições também podem conter adjuvantes tais como conservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microorganismos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e similares. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio e similares nas composições. Além disso, a absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser efetuada pela inclusão de agentes que retardam a absorção, tais como o monoestearato de alumínio e a gelatina.

[0090] Em alguns casos, a fim de prolongar o efeito de um fármaco, é desejável retardar a absorção do fármaco a partir da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser executado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo tendo fraca solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco depende então da sua taxa de dissolução, que, por sua vez, pode depender do tamanho do

cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de fármaco administrada por via parenteral é executada mediante a dissolução ou suspensão do fármaco em um veículo oleoso.

[0091] As formas de depósito injetáveis são produzidas através da formação de matrizes microencapsuladas dos compostos objetos em polímeros biodegradáveis tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação de fármaco para o polímero, e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(orthoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito também são preparadas pela captura do fármaco em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com o tecido corporal.

[0092] Para uso nos métodos desta invenção, os compostos ativos podem ser fornecidos per se ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, de 0,1 a 99,5% (mais preferivelmente de 0,5 a 90%) de ingrediente ativo em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0093] Os métodos de introdução também podem ser fornecidos por dispositivos recarregáveis ou biodegradáveis. Vários dispositivos poliméricos de liberação lenta foram desenvolvidos e testados *in vivo* nos últimos anos para a liberação controlada de fármacos, incluindo produtos biofarmacêuticos protéicos. Uma variedade de polímeros biocompatíveis (incluindo hidrogéis), incluindo polímeros tanto biodegradáveis quanto não degradáveis, pode ser utilizada para formar um implante para a liberação sustentada de um composto em um local alvo particular.

[0094] Os níveis de dosagem reais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas podem ser variados de modo a obter uma quantidade do ingrediente ativo que seja eficaz para alcançar a res-

posta terapêutica desejada para um paciente particular, composição e modo de administração, sem ser tóxico para o paciente.

[0095] O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto particular ou combinação de compostos empregados, ou do seu éster, sal ou amida, a via de administração, o tempo de administração, a taxa de excreção dos compostos particulares que são empregados, a duração do tratamento, outros fármacos, compostos e/ou materiais utilizados em combinação com os compostos particulares empregados, a idade, sexo, peso, condição, saúde geral e histórico médico anterior do paciente a ser tratado e fatores similares bem conhecidos nas técnicas médicas.

[0096] Um médico ou veterinário tendo habilidade prática na técnica pode facilmente determinar e prescrever a quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica requerida. Por exemplo, o médico ou veterinário pode iniciar doses da composição farmacêutica ou do composto em níveis mais baixos do que aqueles requeridos para alcançar o efeito terapêutico desejado e aumentar gradualmente a dosagem até que o efeito desejado seja obtido. Por "quantidade terapeuticamente eficaz" entende-se a concentração de um composto que é suficiente para extrair o efeito terapêutico desejado. É geralmente entendido que a quantidade eficaz do composto irá variar de acordo com o peso, sexo, idade e histórico médico do indivíduo. Outros fatores que influenciam a quantidade eficaz podem incluir, mas não são limitados a estes, a gravidade da condição do paciente, o distúrbio que é tratado, a estabilidade do composto e, se desejável, outro tipo de agente terapêutico a ser administrado com o composto da invenção. Uma dose total maior pode ser administrada através de múltiplas administrações do agente. Os métodos para determinar a eficácia e a dosagem são conhecidos daqueles versados na técnica (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-

1882, aqui incorporado por referência).

[0097] Em geral, uma dose diária adequada de um composto ativo utilizado nas composições e métodos da invenção será aquela quantidade do composto que é a dose mais baixa eficaz para produzir um efeito terapêutico. Uma tal dose eficaz dependerá geralmente dos fatores descritos acima.

[0098] Se desejável, a dose diária eficaz do composto ativo pode ser administrada como uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdoses administradas separadamente em intervalos apropriados ao longo do dia, opcionalmente, nas formas de dosagem unitárias. Em certas modalidades da presente invenção, o composto ativo pode ser administrado duas ou três vezes por dia. Nas modalidades preferidas, o composto ativo será administrado uma vez por dia.

[0099] O paciente que recebe este tratamento é qualquer animal em necessidade, incluindo primatas, em particular seres humanos, e outros mamíferos tais como equinos, bovinos, suínos e ovinos; e aves domésticas e animais de estimação em geral.

[00100] Agentes umectantes, emulsificantes e lubrificantes, tais como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, assim como agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes também podem estar presentes nas composições.

[00101] Exemplos de antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis incluem: (1) antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cloridreto de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e similares; (2) antioxidantes solúveis em óleo, tais como ascorbilpalmitato, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, alfa-tocoferol e similares; e (3) agentes quelantes de metal, tais como ácido cítrico, ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, e

similares.

[00102] Em certas modalidades, a presente invenção fornece utilizações do composto de fórmula (I) como um medicamento para o tratamento de distúrbios autoimunes e inflamatórios.

[00103] Em certas modalidades, a presente invenção fornece utilizações do composto de fórmula (I) como um medicamento para o tratamento de distúrbios inflamatórios tais como esclerose múltipla, artrite reumatoide; e também doenças como o câncer.

[00104] Em certas modalidades, as modalidades da invenção fornecem o uso de compostos de fórmula (I) e seus sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações como um medicamento, através da inibição da atividade enzimática de di-hidro-orotato oxigenase no tratamento de distúrbios como esclerose múltipla e outras doenças tais como distúrbios inflamatórios, artrite reumatoide e câncer.

[00105] Em certas modalidades, a presente invenção fornece os métodos para o tratamento de doenças ou distúrbios mediados pela enzima di-hidro-orotato desidrogenase (DHODH ou DHOD) compreendendo como a administração do composto de fórmula (I).

[00106] Em certas modalidades, as doenças ou distúrbios mediados pela di-hidro-orotato desidrogenase (DHODH ou DHOD) compreendem, mas não se restringem a estas, doenças inflamatórias autoimunes e crônicas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide crônica, esclerose múltipla, diabetes melito tipo I, doenças inflamatórias do intestino, cirrose biliar, uveíte e outros distúrbios tais como doenças de Crohn, colite ulcerativa, penfigóide bolhoso, sarcoidose, psoríase, miosite autoimune, granulomatose de Wegener, ictiose, oftalmopatia de Graves, dermatite atópica e asma.

[00107] Os compostos de fórmula (I) e fórmulas relacionadas também podem ser úteis como parte de regimes quimioterápicos para o

tratamento de cânceres, linfomas e leucemias isoladamente ou em combinação com compostos antitumorais clássicos bem conhecidos pela pessoa versada na técnica.

[00108] Em uma modalidade, a condição tratada por um composto de fórmula (I) da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou uma composição farmacêutica que comprehende o mesmo é um linfoma selecionado de doença de Hodgkin, linfoma de não Hodgkin, linfoma folicular, linfoma difuso de grandes células B ou DLBCL (incluindo formas de DLBCL que são caracterizadas por alterações genéticas em *c-MYC* e *BCL2*; alterações genéticas em *c-MYC* e *BCL6*; e alterações genéticas em *c-MYC*, *BCL2* e *BCL6*), linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células do manto, linfoma primário do CNS, linfoma linfocítico e linfoma de células T. Em outra modalidade, o linfoma tratado por um composto de fórmula (I) da presente invenção ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma composição farmacêutica comprehendendo o mesmo é selecionado de linfoma difuso de células misturadas e linfoma de efusão primária.

[00109] Em uma modalidade, a condição tratada por um composto de fórmula (I) da presente invenção ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma composição farmacêutica comprehendendo o mesmo é uma leucemia selecionada de leucemia mielóide aguda, leucemia prolinfocítica B, leucemia linfooblástica aguda e leucemia linfocítica crônica. Em outra modalidade, a leucemia tratada por um composto de fórmula (I) da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou uma composição farmacêutica comprehendendo o mesmo é selecionada de leucemia monocítica aguda, leucemia linfooblástica aguda, eritroleucemia, leucemia mielóide crônica e leucemia monocítica crônica.

[00110] Em uma modalidade, a condição tratada por um composto de fórmula (I) da presente invenção ou seu sal farmaceuticamente

aceitável ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo é mieloma múltiplo.

[00111] Em outra modalidade, a condição tratada por um composto de fórmula (I) da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo é síndrome mielodisplásica.

[00112] Em uma modalidade, a condição tratada por um composto de fórmula (I) da presente invenção ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo é um tumor sólido selecionado de câncer do pulmão, câncer da mama, câncer da mama triplo negativo, melanoma, glioblastoma, câncer de próstata, câncer de cólon, câncer de pâncreas, câncer dos ossos, câncer de cabeça ou pescoço, câncer da pele, endométrio maligno cutâneo ou intraocular, carcinoma do colo do útero, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer da glândula tireóide, câncer da glândula paratireóide, câncer da glândula adrenal, sarcoma dos tecidos macios, câncer da uretra, câncer do pênis, tumores sólidos da infância, câncer da bexiga, câncer do rim ou ureter, carcinoma da pelve renal, neoplasia do sistema nervoso central (CNS), angiogênese tumoral, tumor do eixo espinhal, glioma do tronco encefálico, adenoma da pituitária, sarcoma de Kaposi, câncer epidermóide, câncer de células escamosas, um câncer ambientalmente induzido e um câncer mutante de PTEN. Em outra modalidade, o tumor sólido tratado por um composto de fórmula (I) da presente invenção ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo é selecionado de carcinoma sarcomatóide, câncer da via biliar ou câncer da âmbula de Vater, câncer de pulmão de não pequenas células, carcinoma broncoalveolar, câncer do fígado, câncer do ovário e cancro do trato aerodigestivo superior.

[00113] Em mais outra modalidade, a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula (I) para uso no tratamento de distúrbios inflamatórios e doenças autoimunes ou resposta imune hiperativa. Mais preferivelmente, a presente invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula (I) para o tratamento de esclerose múltipla, artrite reumatoide e rejeição de transplante.

[00114] O uso de compostos como acima e seus derivados, sais, tautômeros, solvatos e estereoisômeros farmaceuticamente utilizáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio associado com a di-hidro-orotato desidrogenase.

[00115] Uso de compostos como acima, em que o distúrbio associado com a di-hidro-orotato desidrogenase é um distúrbio autoimune ou condição associada com uma resposta imune hiperativa.

[00116] Uso de compostos como acima e seus derivados, sais, tautômeros, solvatos e estereoisômeros farmaceuticamente utilizáveis, incluindo as suas misturas em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de uma anomalia imunorreguladora.

[00117] Uso de compostos como acima, em que a anormalidade imunorreguladora é esclerose múltipla ou artrite reumatoide.

[00118] Uso dos compostos como acima para a preparação de um medicamento para o tratamento e profilaxia de doenças de câncer, doenças inflamatórias do intestino ou artrite reumatoide.

[00119] Em certas modalidades, a presente invenção fornece o composto de fórmula (I) para uso como um medicamento.

[00120] Em certas modalidades, a presente invenção fornece os compostos de fórmula (I) para uso no tratamento de doenças inflamatórias autoimunes e crônicas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide crônica, esclerose múltipla, diabetes melito tipo I,

doenças inflamatórias intestinais, cirrose biliar, uveíte e outros distúrbios tais como doenças de Crohn, colite ulcerativa, penfigóide bolhoso, sarcoidose, psoríase, miosite autoimune, granulomatose de Wegener, ictiose, oftalmopatia de Graves, dermatite atópica e asma.

[00121] O termo “doenças ou condições para as quais um inibidor da di-hidro-orotato oxigenase é indicado”, pretende incluir cada um ou todos os estados doentios acima.

[00122] Embora seja possível que para uso em terapia um composto de fórmula (I) assim como os seus sais farmaceuticamente aceitáveis possam ser administrados como o produto químico em bruto, é comum apresentar o ingrediente ativo como uma composição farmacêutica.

[00123] Os compostos e composições farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser utilizados em combinação com outros fármacos que são utilizados no tratamento/prevenção/supressão ou melhora das doenças ou condições para as quais os compostos da presente invenção podem ser úteis. Tais outros fármacos podem ser administrados, por uma via e em uma quantidade habitualmente utilizadas para tal, contemporânea ou sequencialmente com um composto da presente invenção. Quando um composto da presente invenção é utilizado contemporaneamente com um ou mais outros fármacos, uma composição farmacêutica contendo tais outros fármacos além do composto da presente invenção também pode ser preferível. Consequentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que também contêm um ou mais outros ingredientes ativos, além de um composto da presente invenção.

[00124] Uma composição farmacêutica da invenção pode ser formulada como sendo compatível com a sua via de administração planejada, a qual pode preferivelmente ser uma administração oral. Por exemplo, as composições farmacêuticas da invenção podem ser for-

muladas para administração por inalação, tais como aerossóis ou pó seco; para administração oral, tal como na forma de comprimidos, cápsulas, géis, xaropes, suspensões, emulsões, elixires, soluções, pós ou grânulos; para administração retal ou vaginal, tal como supositórios; ou para injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão) tal como uma solução, suspensão ou emulsão estéril.

[00125] Os compostos da presente invenção também podem ser colocados em microcápsulas preparadas, por exemplo, através de técnicas de coacervação ou através da polimerização interfacial, por exemplo, microcápsulas de hidroximetil celulose ou gelatina e microcápsulas de poli(metilmetacrilato), respectivamente, em sistemas de liberação de fármaco coloidal (por exemplo, lipossomas, microesferas de albumina, microemulsões, nanopartículas e nanocápsulas) ou em macroemulsões. Tais técnicas são divulgadas em Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, *Osol, A. Ed.* (1980).

[00126] Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de 1,4,6-trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol de fórmula (I).

[00127] Os inibidores da di-hidro-orotato desidrogenase de acordo com a fórmula (I) podem ser preparados a partir de materiais de partida facilmente disponíveis utilizando os seguintes métodos e procedimentos gerais. Será observado que onde condições experimentais típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempo, moles de reagentes, solventes, etc.) são concedidas, outras condições experimentais também podem ser utilizadas, a não ser que de outra maneira mencionada. As condições de reação ideais podem variar com os reagentes ou solventes particulares utilizados, mas tais condições podem ser determinadas pela pessoa versada na técnica, utilizando procedimentos rotineiros de otimização. Além do mais, utilizando os procedi-

mentos descritos em detalhes, uma pessoa de habilidade prática na técnica pode preparar compostos adicionais da presente invenção aqui reivindicada. Todas as temperaturas estão em graus Celsius (°C), salvo indicação em contrário.

[00128] Em um outro aspecto, os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, a presente invenção também abrange as variantes isotopicamente marcadas da presente invenção que são idênticas àquelas citadas nesta invenção, mas pelo fato de que um ou mais átomos do composto são substituídos por um átomo tendo a massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa predominante geralmente encontrado na natureza com relação ao átomo. Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento particular conforme especificados são contemplados dentro do escopo dos compostos da invenção e suas utilizações. Os isótopos exemplares que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, cloro e iodo, tais como ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I . Os compostos isotopicamente marcados da presente invenção podem geralmente ser preparados seguindo procedimentos análogos àqueles descritos nos Esquemas e/ou nos Exemplos mais abaixo, através da substituição de um reagente isotopicamente marcado por um reagente não isotopicamente marcado.

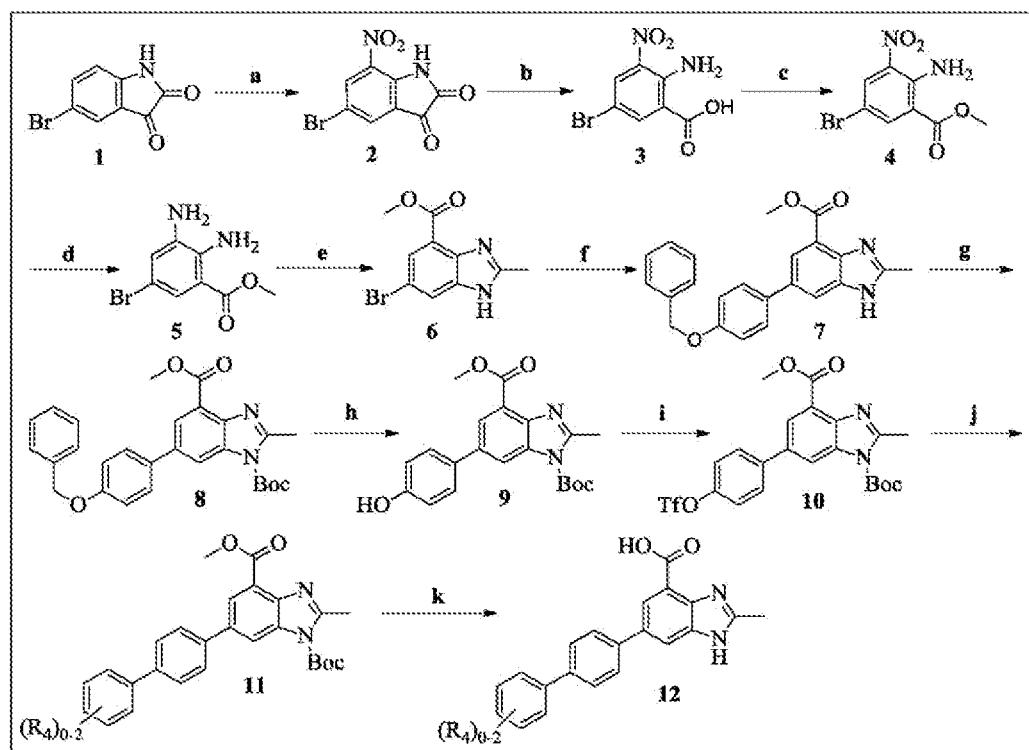
[00129] As abreviações utilizadas em todo o relatório descriptivo podem ser resumidas abaixo com o seu significado particular.

[00130] AcNH₂ (Acetamida), AcOH (Ácido acético), ATP (Trifosfato de Adenoside), BSA (Albumina de Soro Bovino), Bu₄NOH (Hidróxido de tetrabutilamônio), CDI (1,1'-Carbonildiimidazol), CHCl₃ (Clorofór-

mio), Cs₂CO₃ (Carbonato de césio), cHex (Cicloexanos), CH₃NO₂ (Nitrometano), DBU (1,8-Dizabiciclo[5.4.0]undec-7-eno), DCM (Diclorometano), DIPEA (diisopropil etilamina), DMAP (4-Dimetilaminopiridina), DMSO (Sulfóxido de Dimetila), DMF (N,N-Dimetilformamida), Et₃N (Trietilamina), EtOAc (Acetato de etila), EtOH (Etanol), FC (Cromatografia instantânea em sílica gel), g (grama), HCl (cloreto de hidrogênio), HATU (2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronioexa-fluorofosfatometanamínio), h (hora), HPLC (Cromatografia em Fase Líquida de Alta Eficiência), K₂CO₃ (Carbonato de Potássio), min (minuto), MHz (Megahertz), ml (mililitro), mmol (milimol), mM (milimolar), MeOH (Metanol), MgSO₄ (Sulfato de magnésio), MS (Espectrometria de massa), NH₄Cl (Cloreto de amônio), NH₄(CO₃)₂ (Carbonato de amônio), NaI (Iodo sódico), NaH (Hidreto de sódio), NaHCO₃ (Bicarbonato de sódio), RMN (Ressonância Magnética Nuclear), PdCl₂ (Dicloreto de paládio), PetEter (Éter de petróleo), PtO₂ (Óxido de platina), PBS (Salina Tamponada com Fosfato), RT (temperatura ambiente), TEA (Trietil amina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (Tetraidrofurano), tBuOK (Terc-butóxido de potássio), TBME (Éter terc-Butil Metílico), TMSI (Iodeto de trimetilsilila), TLC (Cromatografia de Camada Fina), UV (Ultravioleta), Zn (Pó de zinco).

[00131] Outra modalidade da presente invenção fornece métodos úteis para a produção dos compostos de Fórmula (I) que são apresentados nos Exemplos abaixo e generalizados nos Esquemas I e II. Uma pessoa de habilidade na técnica reconhecerá que os Esquemas I e II podem ser adaptados para produzir os compostos de Fórmula (I) e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) de acordo com a presente invenção. Em que todos os símbolos/variáveis são como definidos anteriormente, salvo indicação em contrário. O processo é representado pelos Esquemas I e II.

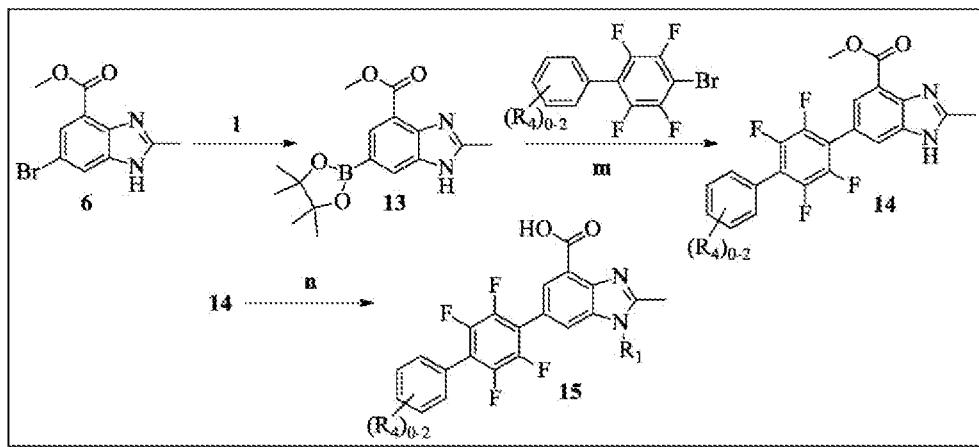
Esquema I



[00132] Na etapa a, 5-bromo-1H-indol-2,3-diona comercialmente disponível é reagida com a mistura de nitração para obter 5-bromo-7-nitro-1H-indole-2,3-diona seguindo o procedimento descrito na Preparação #1. Na etapa b, 5-bromo-7-nitro-1H-indol-2,3-diona é reagida com peróxido de hidrogênio para fornecer ácido 2-amino-5-bromo-3-nitro-benzoico seguindo o procedimento descrito na Preparação #2, que reage ainda com metanol e H₂SO₄ conc. para obter 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoato seguindo o procedimento descrito na Preparação #3. Na etapa d, 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoato é reduzido com pó de zinco/cloreto de amônio para fornecer 2,3-diamino-5-bromobenzoato de metila seguindo o procedimento descrito na Preparação #4. Na etapa e, 2,3-diamino-5-bromobenzoato de metila é ciclizado com ácido acético para fornecer 6-bromo-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metila seguindo o procedimento descrito na Preparação #5. Na etapa f, 6-bromo-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato acoplado com ácido (4-

(benzilóxi)fenil)borônico utilizando o catalisador de paládio apropriado e seguindo o procedimento descrito na Preparação #6 para fornecer 6-(4-(benzilóxi)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metila. Na etapa g, 6-(4-(benzilóxi)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metila é protegido com anidrido Boc seguindo o procedimento descrito na Preparação #7 para proporcionar 6-(4-(benzilóxi)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-metila e ainda na etapa h, é submetido ao tratamento de retirada de benzila utilizando hidrogenação seguindo o procedimento descrito na Preparação #8 para proporcionar 6-(4-hidroxifenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-metila. Na etapa i, 6-(4-hidroxifenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-metila é reagido com anidrido trifluoro metano sulfônico para proporcionar 2-metil-6-(4-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-metila seguindo o procedimento descrito na Preparação #9. Na etapa j, 2-metil-6-(4-(((trifluorometil)sulfonil)óxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-metila é acoplado com ácidos fenil borônicos adequados na presença de catalisador de paládio utilizando o Procedimento Geral #A para proporcionar o composto #11, o qual é ainda submetido à hidrólise de base seguindo o procedimento descrito no Procedimento Geral #E para proporcionar os compostos da presente invenção.

Esquema II



[00133] Na etapa I, 6-bromo-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metila é tratado com bis(pinacolato)diboro na presença de catalisador de paládio adequado seguindo o procedimento descrito na Preparação #10 para proporcionar 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metila que é ainda tratado com derivados de halo bi-fenila adequados na presença de catalisador de paládio adequado seguindo o procedimento descrito no Procedimento Geral A para proporcionar o composto #14. Na etapa n, o composto #14 é submetido à hidrólise de base seguindo o procedimento descrito no Procedimento Geral #E que proporcionou os compostos da presente invenção.

[00134] Se o conjunto acima de métodos sintéticos gerais não for aplicável para obter compostos de acordo com a Fórmula (I) e/ou intermediários necessários para a síntese de compostos de Fórmula (I), métodos adequados de preparação conhecidos por uma pessoa versada na técnica devem ser utilizados. Em geral, as vias de síntese para qualquer composto individual de Fórmula (I) dependerão dos substituintes específicos de cada molécula e da disponibilidade imediata dos intermediários necessários; mas uma vez tais fatores são observados por aqueles de habilidade prática na técnica.

[00135] Os compostos desta invenção podem ser isolados em associação com moléculas de solvente através da cristalização a partir da evaporação de um solvente apropriado. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I), que contêm um centro básico, podem ser preparados de um modo convencional. Por exemplo, uma solução da base livre pode ser tratada com um ácido adequado, puro ou em uma solução adequada, e o sal resultante isolado por filtração ou por evaporação sob vácuo do solvente de reação. Os sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis podem ser obtidos de um modo análogo mediante o tratamento de uma solu-

ção do composto de Fórmula (I) com uma base adequada. Ambos os tipos de sais podem ser formados ou convertidos entre si utilizando técnicas de resina de troca iônica.

EXEMPLOS

[00136] Embora a invenção tenha sido ilustrada por alguns dos exemplos precedentes, não deve ser interpretada de ser limitada por isso; mas, em vez disso, a invenção abrange a área genérica como mais acima divulgada. Várias modificações e modalidades podem ser feitas sem se afastar do seu espírito e escopo.

Geral:

Os dados de HPLC fornecidos nos exemplos descritos abaixo foram obtidos como se segue.

Condição A: Column Waters XbridgeTM C8 50 mm x 4,6 mm em um fluxo de 2 ml/min; gradiente 8 min de 0,1% TFA em H₂O a 0,07% TFA em CH₃CN.

Condição B: C18 BDS (4,6X250) mm, SC\244 em um fluxo de 0,7 ml/min; gradiente 10 min de 0,1% TFA em H₂O a CH₃CN.

Condições de HPLC preparativas:

Coluna: Zorbax Eclipse XDB C18 PrepHT (150 X 21,2 mm, 5 μ)

Fase Móvel: (A) 0,01%TFA ou 0,1%TFA

(B) ACN ou ACN: MeOH (1:1)

Fluxo: 20ml/min

[00137] Os dados de MS fornecidos nos exemplos descritos abaixo foram obtidos como se segue: Espectro de massa: LC/MS Waters ZMD (ESI) ou Waters Acquity SQD (ESI).

[00138] Os dados de RMN fornecidos nos exemplos descritos abaixo foram obtidos como se segue: ¹H-RMN: Bruker DPX-300 MHz ou um Bruker DPX 400 MHz.

[00139] A química de micro-ondas foi executada em um reator de micro-ondas de modo único Emrys™ Optimiser da Personal Chemis-

try.

[00140] As purificações por HPLC preparativa foram executadas com uma autopurificação direcionada de massa Fractionlynx da Waters equipada com uma coluna Sunfire Prep C18 OBD 19 x 100 mm 5 µm, salvo indicação em contrário. Todas as purificações por HPLC foram executadas com um gradiente de ACN/H₂O ou ACN/H₂O/HCOOH (0,1%).

[00141] Os compostos da invenção foram nomeados de acordo com os padrões utilizados no programACD/Name Batch da “Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (7.00 Release)”. Product version: 7.10 build: 15 Sep 2003.

[00142] Os procedimentos para os compostos de Fórmula (I) são detalhados mais abaixo na lista de procedimentos gerais incluindo a síntese geral de vários intermediários envolvidos no processo de fabricação dos compostos de acordo com a presente invenção.

LISTA DE PROCEDIMENTOS GERAIS

Procedimento Geral A: reação de Suzuki

Procedimento Geral B: Aminação Redutiva

Procedimento Geral C: oxidação do grupo de sulfeto

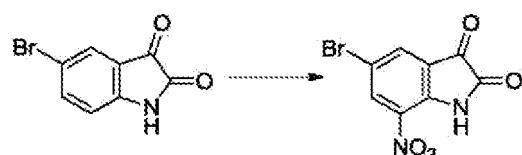
Procedimento Geral D: O-alquilação

Procedimento geral E: Formação de um ácido a partir do éster metílico

Procedimento Geral F: Formação de amida

Procedimento geral G: preparação do sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético

Preparação #1: 5-bromo-7-nitro-1H-indol-2,3-diona

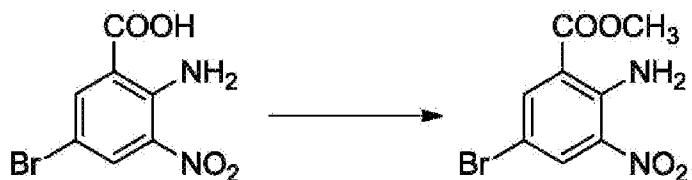


[00413] Uma solução agitada de 5-bromo-1H-indol-2, 3-diona (5 g, 22,1 mmol) em H₂SO₄ conc. (22,5 ml) foi esfriada para -5°C e ácido

nítrico conc. (1,45 ml) foi adicionado por gotejamento durante 30 min e a agitação continuou na mesma temperatura durante 30 min. O progresso da reação foi monitorado por TLC. A mistura de reação foi despejada lentamente no gelo triturado. O sólido amarelo formado foi filtrado e seco sob vácuo para se obter o composto do título como um sólido amarelo (5,5 g, 91,8%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,1 (s, 1H).

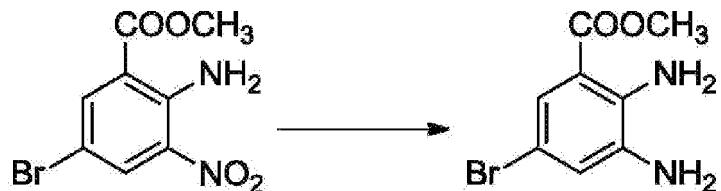
[00144] À uma solução agitada de 5-bromo-7-nitro-1H-indol-2,3-diona (5,5 g, 20,3 mmol) em uma *solução aq.* de 2N NaOH (23,2 ml) foi adicionada uma solução a 50% de H₂O₂ em água (4,96 ml) lentamente a 0°C. Depois deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 4 h. O progresso da reação foi monitorado por TLC e a mistura de reação foi diluída com água e acidificada com ácido cítrico para o pH ~4. O sólido amarelo formado foi filtrado e seco sob vácuo para obter o composto do título (5,0 g, 96,0%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,84 (bs, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

Preparação #3: Éster metílico de ácido 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoico



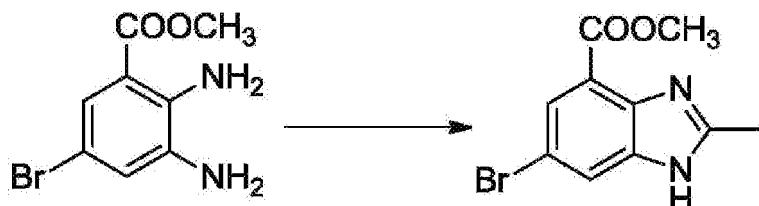
[00145] À uma solução agitada de ácido 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoico (5,0 g, 19,2 mmol) em metanol (250 ml) a 0 °C foi adicionado H₂SO₄ conc. (50 ml) durante 45 min. A mistura de reação foi agitada a 90 °C durante 8 h. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Metanol foi destilado sob vácuo e o produto resultante foi filtrado e seco sob vácuo. O composto do título foi obtido como um sólido amarelo (5,0 g, 96,1%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,43 (s, 1H), 8,35 (bs, 2H), 8,25 (s, 1H), 3,9 (s, 3H).

Preparação #4: Éster metílico de ácido 2,3-diamino-5-bromo benzoico



[00146] À uma solução agitada de Éster metílico de ácido 2-amino-5-bromo-3-nitro-benzoico (5,0 g, 18,2 mmol) em THF/Água (300/100 ml) foi adicionado pó de zinco (8,12 g, 12,5 mmol) seguido por cloreto de amônio (13,25 g, 25,0 mmol) na temperatura ambiente. Depois a mistura de reação é deixada agitar na temperatura ambiente durante 1 h. O progresso da reação foi monitorado por TLC. A mistura de reação foi filtrada através de celita e ambas as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título como um sólido de cor cinza (3,8 g, 85,4%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,2 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,4 (bs, 2H), 5,2 (bs, 2H), 3,9 (s, 3H).

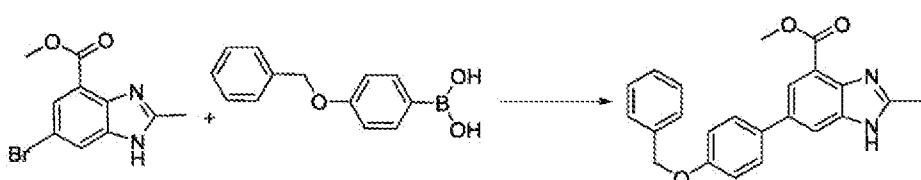
Preparação #5: Éster metílico de ácido 6-bromo-2-metil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico



[00147] À uma solução agitada de éster metílico de ácido 2,3-diamino-5-bromo-benzoico (3,8 g, 15,5 mmol) em ácido acético (20 ml) foi adicionada trietil amina (1 ml) e a mistura de reação foi agitada em 110°C durante 8 h. A conclusão da reação foi monitorada por TLC. O ácido acético foi completamente destilado sob pressão reduzida. O

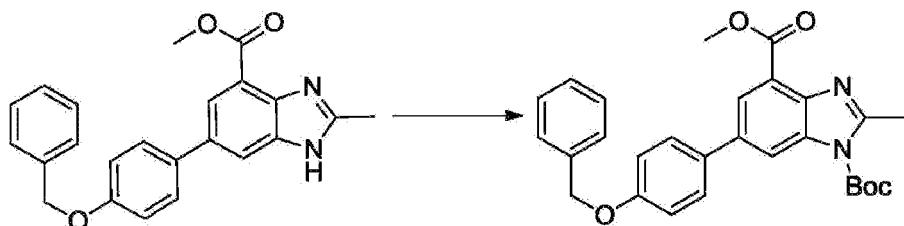
resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água, seco por sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para obter o composto do título como um sólido branco (3,25 g, 79,2%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,4 (bs, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 2,6 (s, 3H).

Preparação #6: Éster metílico de ácido 6-(4-benzilóxi-fenil)-2-metil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico



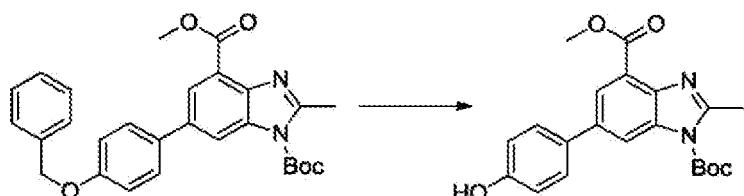
[00148] Uma mistura de tolueno (120 ml) e água (30 ml) foi submetida ao tratamento de remoção de gás com nitrogênio durante 10 min. Carbonato de sódio (5,9 g, 55,76 mmol) foi adicionado seguido por éster metílico de ácido 6-bromo-2-metil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (5,0 g, 18,58 mmol) e ácido 4-benziloxi fenil borônico (4,23 g, 18,58 mmol) mais uma vez submetida ao tratamento de remoção de gás durante 15 min. Finalmente o Tetraquis (trifenilfosfina)paládio(0) (2,15 g, 1,85 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada na temperatura de refluxo durante 3 h sob atmosfera de nitrogênio. O progresso da reação foi monitorado por TLC. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se obter o composto bruto. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando acetato de etila para obter o composto desejado como um sólido esbranquiçado. (3,6 g, 52%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,2 (bs, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,64 - 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,30 - 7,44 (m, 3H), 7,12 - 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 2,6 (s, 3H).

Preparação #7: Éster 4-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido 6-(4-benzilóxi-fenil)-2-metil-benzoimidazol-1,4-dicarboxílico



[00149] À uma solução agitada de éster metílico de ácido 6-(4-benzilóxi-fenil)-2-metil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (17,0 g, 45,64 mmol) em THF (100 ml) foi adicionada trietilamina (13,9 g, 136,94 mmol) e DMAP (6,16 g, 45,64 mmol). A mistura de reação esfriada para 0 °C e lentamente adicionado di-terc-butildicarbonato (19,9 g, 91,29 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 12 h. Após concentrado para secura, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando acetato de etila 50% em hexano para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado (20,0 g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,33 - 8,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 - 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 4H), 7,35 - 7,42 (m, 3H), 7,16 - 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,0 (s, 3H) 2,8 (s, 3H), 1,7 (s, 9H).

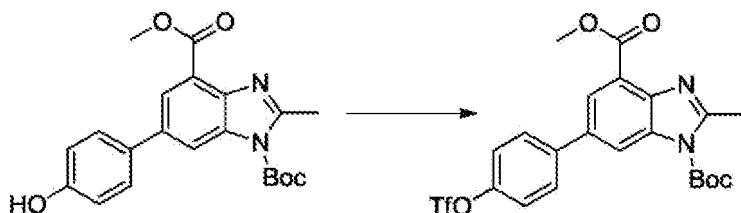
Preparação #8: Éster 4-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido 6-(4-hidróxi-fenil)-2-metil-benzoimidazol-1,4-dicarboxílico



[00150] À uma solução agitada de éster 4-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido 6-(4-benzilóxi-fenil)-2-metil-benzoimidazol-1,4-dicarboxílico (9,0 g, 19,05 mmol) em metanol (80 ml) foi adicionada uma pasta fluida de Pd/C (0,9 g, 10%) em metanol (10 ml). A mistura

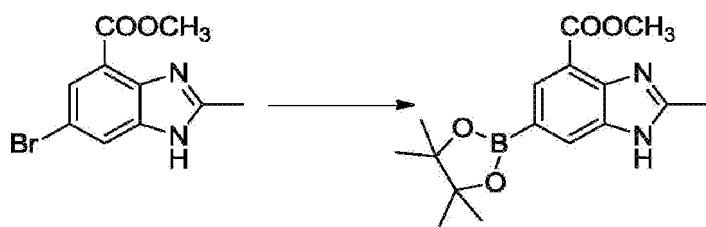
de reação foi hidrogenada durante 12 h com um balão de hidrogênio. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi então filtrada em celita e a torta foi lavada com metanol (50 ml). O filtrado foi concentrado para secura para obter o composto do título como um sólido esbranquiçado (6,5 g, 89%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,7 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 6,9 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 1,8 (s, 9H).

Preparação #9: Éster 4-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido 2-metil-6-(4-trifluorometanossulfônóxi-fenil)-benzo imidazol-1,4-dicarboxílico



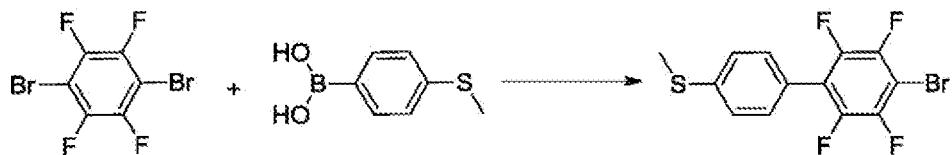
[00151] À uma solução agitada de Éster 4-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido 6-(4-hidróxi-fenil)-2-metil-benzoimidazol-1,4-dicarboxílico (13,0 g, 33,81 mmol) em DCM (100 ml) foi adicionado DIPEA (21,8 g, 169,05 mmol) e esfriada para -70 °C. Anidrido trifluoroacético (10,49 g, 37,2 mmol) foi adicionado por gotejamento durante 10 min. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 12 h. A conclusão da reação foi monitorada por TLC. A mistura de reação foi diluída com DCM e lavada com água. A camada orgânica foi seca por sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título como um sólido esbranquiçado (16,0 g, 92%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,19 - 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,39 - 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,0 (s, 3H), 2,9 (s, 3H), 1,8 (s, 9H).

Preparação #10: Éster metílico de ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico



[00152] A pasta fluida de acetato de potássio (3,26 g, 33,3 mmol) em 1,4-dioxano foi submetida ao tratamento de remoção de gás com nitrogênio durante 15 min. Éster metílico de ácido 6-bromo-2-metil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (3 g, 11,1 mmol) foi adicionado seguido por bis(pinacolato)diboro (3,12 g, 12,3 mmol) e submetido ao tratamento de remoção de gás mais uma vez durante 15 min. Finalmente dicloreto de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,452 g, 0,55 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 80°C durante 8 h sob atmosfera de nitrogênio. O progresso da reação foi monitorado por TLC. 1,4-dioxano foi removido sob vácuo e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água. A camada orgânica foi seca por sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para obter o composto do título como um líquido oleoso negro (3 g, bruto). O composto bruto foi diretamente utilizado para a próxima etapa sem qualquer purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 10,1 (bs, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 1,4 (s, 12H).

Preparação #11: (4'-bromo-2',3',5',6'-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)sulfano



[00153] Uma mistura de tolueno (150 ml) e água (50 ml) foi submetida ao tratamento de remoção de gás com nitrogênio durante 15 min. Carbonato de césio (4,23 g, 12,98 mmol) foi adicionado seguido por 1,4-dibromo-2,3,5,6-tetrafluorobenzeno (2,0 g, 6,49 mmol) e ácido (4-

(metiltio)fenil)borônico (0,545 g, 3,24 mmol), mais uma vez submetida ao tratamento de remoção de gás durante 15 min. Dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,529 g, 0,64 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada na temperatura de refluxo durante 2 h sob atmosfera de nitrogênio. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Após conclusão da reação, a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água, seca por sulfato de sódio e concentrada para se obter o composto bruto. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando acetato de etila 10% em hexano para obter o composto do título como um sólido branco (0,4 g, 17%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,22 - 7,40 (m, 4H), 2,6 (s, 3H).

Procedimento Geral A: Reação de suzuki

Método 1:

[00154] Uma mistura de tolueno e água (8:2 mistura) é submetida ao tratamento de remoção de gás com nitrogênio durante cerca de 10 a 15 min depois uma base adequada é adicionada (tal como Na_2CO_3 ou K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , preferivelmente Na_2CO_3) seguido por éster 4-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido 2-metil-6-(4-trifluorometanossulfônóxi-fenil)-benzoimidazol-1,4-dicarboxílico (1,0 a 3,0 equiv, preferivelmente 1,0 equiv) e ácido borônico apropriado (1,0 a 3,0 equiv, preferivelmente 1,5 equivalente). A mistura de reação é mais uma vez submetida ao tratamento de remoção de gás durante 15 min e finalmente dicloreto de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,001 a 0,010 equivalente, preferivelmente 0,05 equivalente) é adicionado. A mistura de reação é agitada na temperatura de refluxo sob nitrogênio durante cerca de 3 h a 12 h (preferivelmente ao redor de 4 h). A mistura de reação é esfriada para a temperatura ambiente e evaporada para secura sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido novamente em EtOAc, lavado

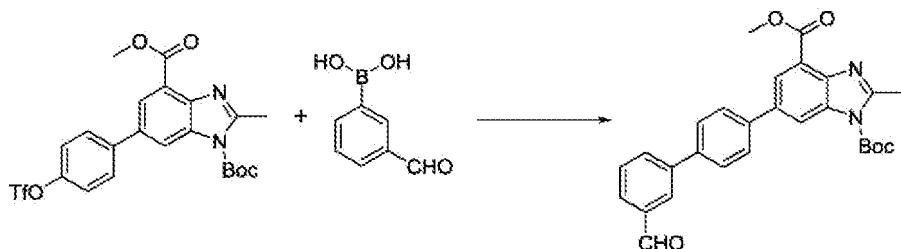
de modo sucessivo com solução de água e salmoura. A solução orgânica é seca por Na_2SO_4 ou MgSO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado através da cristalização ou trituração de um solvente ou solventes apropriados ou por HPLC preparativa ou cromatografia instantânea.

Método 2:

[00155] Uma mistura de tolueno e água (mistura 8:2) é submetida ao tratamento de remoção de gás com nitrogênio durante cerca de 10 a 15 min, depois uma base adequada é adicionada (tal como Na_2CO_3 ou K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , preferivelmente Cs_2CO_3) seguido pelo composto de halo arila apropriado (1,0 a 3,0 equivalentes, preferivelmente 1,0 equivalente) e éster 4-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido 2-metil-6-(4-trifluorometanossulfônioxi-fenil)-benzoimidazol-1,4-dicarboxílico (1,0 a 3,0 equivalentes, preferivelmente 1,5 equiv). A mistura de reação é mais uma vez submetida ao tratamento de remoção de gás durante 15 min e finalmente dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,001 a 0,010 equivalente, preferivelmente 0,05 equivalente) é adicionado. A mistura de reação é agitada na temperatura de refluxo sob nitrogênio durante cerca de 3 h a 12 h (preferivelmente ao redor de 4 h). A mistura de reação é esfriada para a RT e evaporada para secura sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido novamente em EtOAc, lavado de modo sucessivo com solução de água e salmoura. A solução orgânica é seca por Na_2SO_4 ou MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado através da cristalização ou trituração de um solvente ou solventes apropriados ou por HPLC preparativa ou cromatografia instantânea.

Ilustração do Procedimento Geral #A

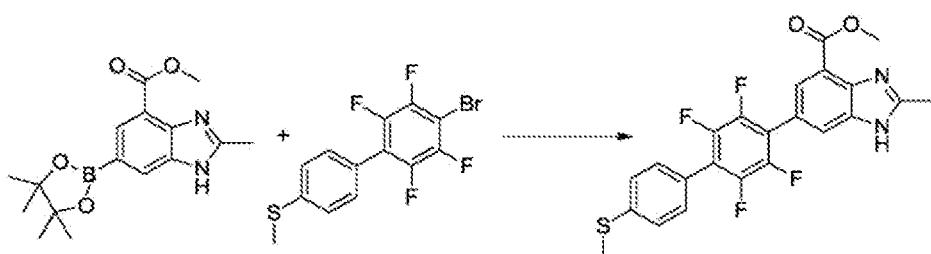
Preparação #12: Método 1: 6-(3'-formil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 4-metila



[00156] Uma mistura de tolueno (80 ml) e água (20 ml) foi submetida ao tratamento de remoção de gás com nitrogênio durante 10 min. Carbonato de sódio (0,927 g, 8,748 mmol) foi adicionado seguido por éster 4-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido 2-metil-6-(4-trifluorometanossulfonilóxi-fenil)benzoimidazol-1,4-dicarboxílico (1,5 g, 2,916 mmol) e ácido (3-formilfenil)borônico (0,656 g, 4,374 mmol, Aldrich). A mistura de reação foi mais uma vez submetida ao tratamento de remoção de gás durante 15 min. Finalmente o dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,119 g, 0,145 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada na temperatura de refluxo durante 3 h sob nitrogênio. O progresso da reação foi monitorado por TLC. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e evaporaada para secura sob pressão reduzida. O resíduo obtido é dissolvido novamente em EtOAc, lavado de modo sucessivo com solução de água e salmoura. A camada de acetato de etila foi seca por sulfato de sódio e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando acetato de etila 50% em hexano para obter o composto desejado. (0,8 g, 61,0%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 10,10 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,76 - 7,88 (m, 6H), 4,0 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 1,8 (s, 9H),

Ilustração do Procedimento Geral #A: Método 2:

Preparação #13: 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metila



[00157] Uma mistura de tolueno (150 ml) e água (40 ml) foi submetida ao tratamento de remoção de gás com nitrogênio durante 15 min. Carbonato de césio (0,736 g, 4,8 mmol) foi adicionado seguido por (4'-bromo-2',3',5',6'-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)sulfano (0,4 g, 1,13 mmol) e éster metílico de ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (0,357 g, 1,13 mmol). A mistura de reação foi mais uma vez submetida ao tratamento de remoção de gás durante 15 min. Finalmente, o dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) dichloride (0,93 g, 0,11 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 90 °C durante 8 h sob atmosfera de nitrogênio. O progresso da reação foi monitorado por TLC. A mistura de reação é esfriada para a temperatura ambiente e evaporada para secura sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido novamente em EtOAc, lavado de modo sucessivo com solução de água e salmoura. A camada de acetato de etila foi seca por sulfato de sódio e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando acetato de etila 80% em hexano para obter o composto desejado como sólido livre (0,3 g, 57%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 10,6 (bs, 1H), 7,99 - 8,01 (m, 2H), 6,77 - 7,52 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

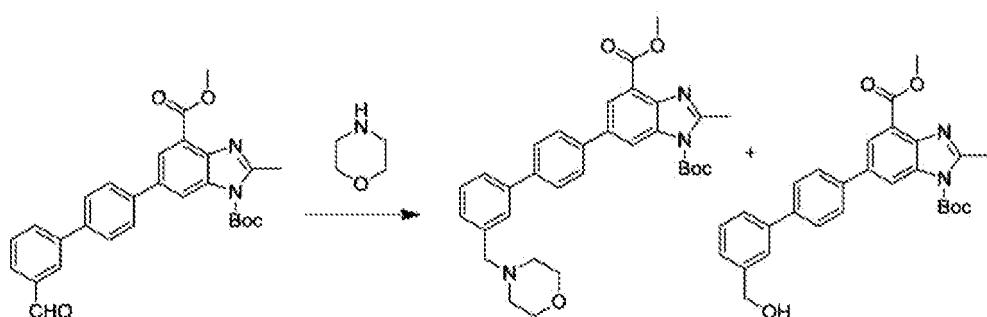
Procedimento Geral B: Aminação Redutiva

[00158] Uma mistura de aldeído e amina apropriados em solvente orgânico (tal como DCM, THF, ACN, DMF ou DIOXANO) foi agitada na temperatura ambiente durante 2 a 4 h. A mistura de reação resultante foi esfriada para 0°C e adicionado o agente redutor triacetoxiboroidreto de sódio em pequenas porções. A mistura de reação resultante foi agi-

tada na temperatura ambiente durante 2 a 4 h. O progresso da reação foi monitorado por TLC, e a mistura de reação foi suprimida com uma solução aq. de bicarbonato de sódio. Foi ainda extraída com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi seca por sulfato de sódio e concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi levado para a próxima etapa sem qualquer purificação.

Ilustração do Procedimento Geral # B

Preparação #14: Éster 4-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido 2-metil-6-(3'-piperidin-1-ilmetil-bifenil-4-il)-benzoimidazol-1,4-dicarboxílico & 6-(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-metila



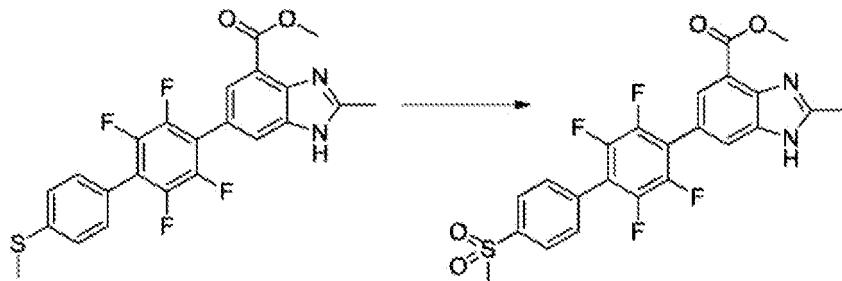
[00159] Uma solução de éster 4-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido 6-(3'-formil-bifenil-4-il)-2-metil-benzoimidazol-1,4-dicarboxílico (0,35 g, 0,744 mmol) e piperidina (0,063 g, 0,744 mmol) em THF (15 ml) foi agitada durante 30 min na temperatura ambiente. A mistura de reação foi esfriada para 0 °C, adicionado boroidreto triacetóxi de sódio (0,946 g, 4,464 mmol) e foi agitada durante 2 h na temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC, e a mistura de reação foi suprimida com uma solução aq. de bicarbonato de sódio (50 ml). Foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml) e a camada orgânica combinada foi seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido (0,15 g, 37,4%) foi levado para a próxima etapa sem qualquer purificação.

Procedimento Geral C: oxidação do grupo de sulfeto

[00160] A um frasco contendo o composto de metil tio em ácido acético é adicionado tungstato de sódio, (0,1 a 0,05 equiv, preferivelmente 0,05 equiv) seguido por peróxido (tal como peróxido de hidrogênio, Ácido *meta*-cloroperoxibenzóico, preferivelmente peróxido de hidrogênio). A mistura de reação resultante é agitada na temperatura ambiente durante 2 a 4 h. A mistura de reação foi suprimida com solução aq. de sulfito de sódio e agitada durante 30 min. Camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca por Na₂SO₄ ou MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi levado para a próxima etapa sem qualquer purificação.

Ilustração do Procedimento Geral #C

Preparação #15: 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metila



[00161] À uma solução agitada de 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metila (0,150 g, 0,32 mmol) em ácido acético (10 ml) foi adicionado tungstato de sódio (0,021 g 0,065 mmol), e solução a 50% de H₂O₂ em água (0,2 ml) lentamente na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h. O progresso da reação foi monitorado por TLC. A mistura de reação foi suprimida com solução aquosa de sulfito de sódio (50 ml) e agitada durante 30 min. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água, salmoura, seca por Na₂SO₄ ou MgSO₄, fil-

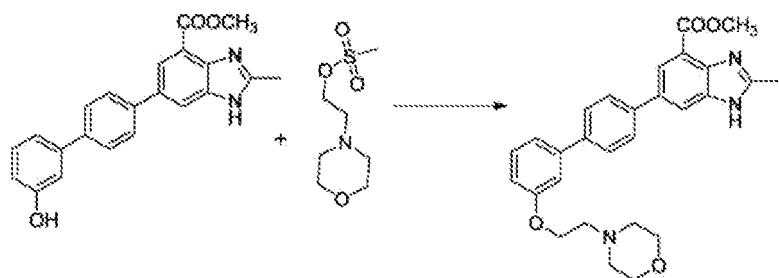
trada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido (0,180 g) foi levado para a próxima etapa sem qualquer purificação.

Procedimento Geral D: O-alquilação

[00162] A um frasco contendo derivado fenólico em solvente orgânico (tal como DMF, DCM, THF, CHCl₃, preferivelmente DMF) foi adicionada base inorgânica tal como (carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de césio, preferivelmente carbonato de potássio, 1 a 3 equivalentes). Após agitação durante cerca de 10 min na temperatura ambiente, o derivado de mesila apropriado (1,2 equivalente) foi adicionado e a reação foi agitada a 110 °C durante 8 a 12 h, preferivelmente 12 h. A mistura de reação é esfriada para a temperatura ambiente e despejada em água gelada, o produto foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi levado para a próxima etapa sem qualquer purificação.

Ilustração do Procedimento Geral # D

Preparação #16: ácido 2-metil-6-(3'-(2-morfolinoetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico.



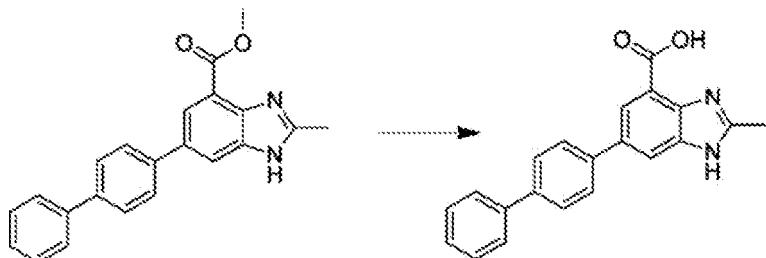
[00163] À uma solução de 6-(3'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metila (0,5 g, 1,09 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (0,45 g, 3,27 mmol) seguido por metanossulfonato de 2-morfolinoetila (0,274 g, 1,31 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C durante cerca de 12 h e foi despejada em água gelada (30 ml). O produto foi extraído com EtOAc (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi seca por sulfato de só-

dio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido (0,4 g) foi levado para a próxima etapa sem qualquer purificação.

Procedimento Geral E: Formação de um Éster metílico de ácido

[00164] A um frasco contendo um éster alquílico apropriado em um solvente orgânico aquoso (tal como THF ou metanol) foi adicionado 1,5 equivalentes de solução aquosa de hidróxido de sódio e a mistura de reação foi submetida a refluxo durante 8 h. A reação foi monitorada por TLC. O excesso de solvente é removido sob vácuo e a solução é acidificada com solução de HCl a 10%. O sólido precipitado foi coletado por filtração e seco sob vácuo para se obter o derivado de ácido carboxílico alvo. O material bruto é opcionalmente purificado através de precipitação, cristalização ou trituração de um solvente ou solven tes apropriados ou cromatografia em coluna ou por HPLC preparativa para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral #E: ácido 6-bifenil-4-il-2-metil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico



[00165] À uma solução de éster metílico de ácido 6-bifenil-4-il-2-metil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (0,650 g, 1,89 mmol) em uma mistura de THF/Água (24/8 ml) foi adicionado um NaOH 5N aquoso (10 ml). A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 8 h. A conclusão da reação foi monitorada por TLC. A mistura de reação foi concentrada, e a camada aquosa foi esfriada e acidificada com HCl 2N para o pH ~2. O sólido precipitado foi filtrado e seco sob vácuo para obter o composto do título como um sólido vermelho em forma de tijolo

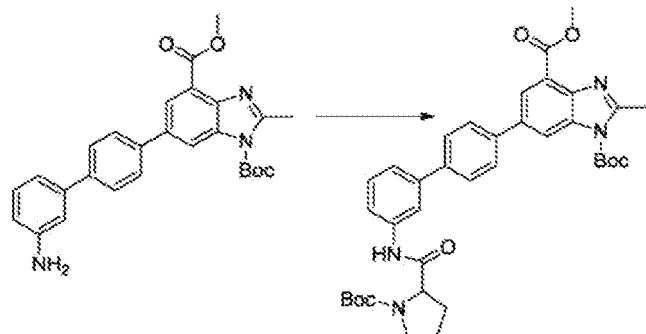
(0,550 g, 88,7%). Pureza por HPLC: 95,80%, LCMS m/e (M + 1): 99,78%.

Procedimento Geral F: Formação de amida

[00166] A um frasco contendo derivado de ácido carboxílico apropriado (1,0 equivalentes) em um solvente orgânico (tal como DMF, DMA ou CH₂Cl₂) é adicionado HATU (1,2equivalentes) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,2 equivalente). Após agitação durante cerca de 10 min em aproximadamente 25 °C, a amina apropriada (1,2 equivalente) é adicionada e a reação foi agitada durante um adicional de 8 a 12 h, preferivelmente 12 h. Água foi adicionada à mistura de reação, o sólido precipitado foi coletado por filtração e seco sob vácuo para se obter o derivado de amida.

Ilustração do Procedimento Geral F:

Preparação #17: 6-(3'-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-metila



[00167] A um frasco contendo um ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,117g,5,4 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado HATU (0,311g, 8,1 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,0 ml). A mistura foi agitada ao redor de 25 °C durante 10 min e foi adicionado 6-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-metila (0,250 g,5,4 mmol). A reação foi depois agitada ao redor de 25 °C durante 12 h. Água (50 ml) foi adicionada à mistura de reação. O produto precipitado

foi coletado por filtração e seco sob vácuo para se obter o composto desejado como um sólido esbranquiçado (0,230 g, 64%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,81 (bs, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 4H), 7,49 - 7,37 (m, 3H), 4,51 - 4,49 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,95 (m, 3H), 1,75 (s, 9H), 1,51 (s, 9H).

Procedimento Geral G: sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético de ácido benzo imidazol carboxílico

[00168] O composto bruto de (obtido do Procedimento Geral E) pode ser purificado por HPLC preparativa utilizando a situação.

Coluna: Zorbax Eclipse XDB C18 PrepHT (150 X 21,2 mm, 5 μ).

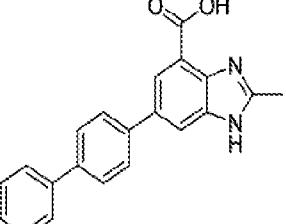
Fase Móvel: (A) TFA 0,1%. (B) ACN: MeOH (1:1).

Fluxo: 20ml/min.

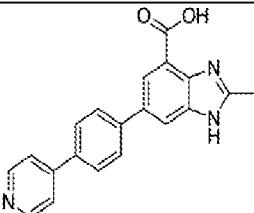
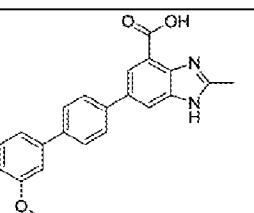
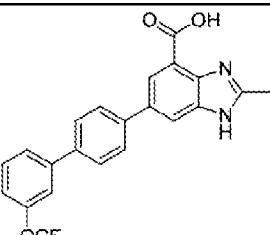
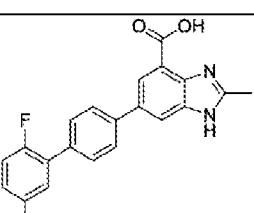
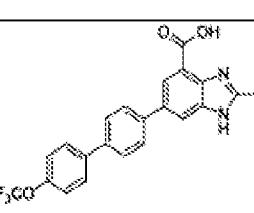
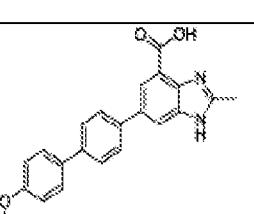
[00169] As frações de composto são concentradas para obter os compostos de sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético de ácido benzo imidazol carboxílico.

TABELA-II

[00170] Os seguintes exemplos são preparados utilizando os Procedimentos Gerais de A a G (A-1(método-1 & A-2(método-2), ácidos borônicos/ésteres borônicos apropriados foram utilizados na Reação de suzuki e aminas básicas apropriadas foram utilizadas nas aminações redutivas).

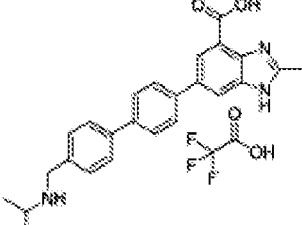
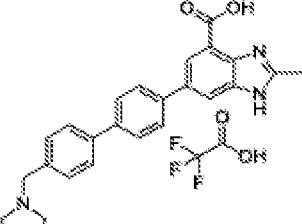
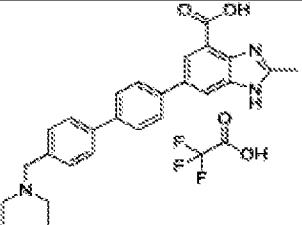
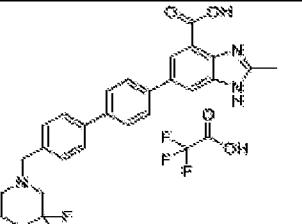
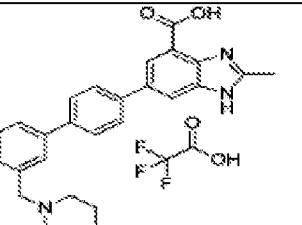
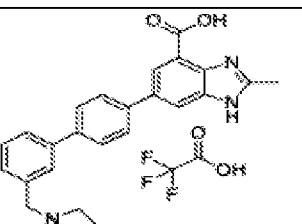
Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
1		A-1 & E	^1H RMN (300 MHz, DMSO - d_6): δ 14,20 (bs, 1H), 8,28 - 8,30 (m, 2H), 7,82 - 7,90 (m, 4H), 7,73 - 7,76 (m, 2H), 7,48 - 7,53 (m, 2H), 7,40 - 7,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H). (1H - Não revelado por ^1H RMN). MS m/z = 328,9 ($M + H$) ⁺ .

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
2		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,20 (bs, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,84 - 7,98 (m, 4H), 7,52 - 7,55 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 2,85 (s, 3H). MS m/z = 363 (M - H) ⁻
3		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,20 (bs, 1H), 8,20 - 8,36 (m, 2H), 7,80 - 7,98 (m, 5H), 7,57 - 7,61 (m, 3H), 2,83 (s, 3H). MS m/z = 362,9 (M - H) ⁻
4		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 8,22 (d, J = 0,9Hz, 2H), 8,0 - 7,85 (m, 2H), 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,58 - 7,26 (m, 3H), 2,80 (s, 3H). MS m/z = 365 (M + H) ⁺
5		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (bs, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,90 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 2,80 (s, 3H). MS m/z = 347 (M + H) ⁺
6		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,20 (bs, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,20 - 7,76 (m, 6H), 7,33 (m, 2H), 2,80 (s, 3H). MS m/z = 347 (M + H) ⁺
7		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,20 (s, 1H), 9,20 (bs, 1H), 8,8 (d, J = 6Hz, 1H), 8,6 (d, J = 6Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,0 (m, 4H), 7,85 (m, 2H), 2,87 (s, 3H). MS m/z = 327,8 (M - H) ⁻
8		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 8,16 - 8,24 (m, 2H), 7,82 - 7,90 (m, 4H), 7,50 - 7,64 (m, 3H), 7,15 - 7,30 (m, 1H), 2,65 (s, 3H). MS m/z = 346,9 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
9		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,86 (s, 2H), 8,30 - 8,35 (m, 2H), 8,00 - 8,19 (m, 6H), 2,82 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 329,9 (M + H) ⁺
10		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,78 - 7,90 (m, 4H), 7,22 - 7,46 (m, 3H), 6,92 - 7,20 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,74 (s, 3H). MS m/z = 358,9 (M + H) ⁺
11		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (bs, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,84 - 7,92 (m, 4H), 7,80 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,8Hz, 1H), 2,78 (s, 3H). MS m/z = 412,9 (M + H) ⁺
12		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,29 - 7,49 (m, 3H), 2,71 (s, 3H). MS m/z = 365 (M + H) ⁺
13		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 8,18 - 8,26 (m, 2H), 7,80 - 7,92 (m, 6H), 7,47 - 7,50 (m, 2H), 2,73 (s, 3H). MS m/z = 411,3 (M - H) ⁻
14		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,20 (bs, 1H), 8,23 - 8,25 (m, 2H), 7,76 - 7,85 (m, 4H), 7,67 - 7,70 (m, 2H), 7,04 - 7,07 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
15		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,0 (bs, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,80 - 7,90 (m, 4H), 7,46 - 7,54 (m, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 6H), 7,05 (d, 1H), 4,2 (s, 2H), 2,8 (s, 3H). MS m/z = 434,9 (M + H) ⁺
16		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,20 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 8,21 (bs, 2H), 7,73 - 7,86 (m, 4H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 6,81 (d, J = 7,8Hz, 1H), 2,76 (s, 3H). MS m/z = 343,2 (M - H) ⁻
17		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 7,99 (br.s, 1H), 7,83 (br.s 1H), 7,60 - 7,79 (m, 5H), 7,19 - 7,49 (m, 8H), 7,06 (s, 1H), 5,2 (s, 2H), 2,6 (s, 3H). MS m/z = 435,1 (M + H) ⁺
18		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 7,97 (d, J = 12,9, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,34 (d, J = 6,6Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,0 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,6 (s, 3H). MS m/z = 359,1 (M + H) ⁺
19		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,2 (s, 1H), 7,89 (m, 7H), 7,2 (m, 7H), 5,2 (s, 2H), 2,8 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 435,1 (M + H) ⁺
20		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ (ppm) 9,6 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,7 (m, 4H), 7,5 (d, J = 8,4Hz, 2H), 6,8 (d, J = 8,1Hz, 2H), 2,6 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 345,2 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
21		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,2 (d, J = 11,1Hz, 2H), 7,8 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,6 (d, J = 7,5Hz, 2H), 7,29 (m, 3H), 3,9 (s, 3H), 2,6 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ HNMR). MS m/z = 377,1 (M + H) ⁺
22		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,19 (d, J = 4,2Hz, 2H), 7,85 (s, 4H), 7,45 (m, 5H), 7,2 (m, 2H), 7,0 (d, J = 10,5Hz, 1H), 5,2 (s, 2H), 2,8 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 453,1 (M + H) ⁺
23		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,0 (bs, 1H), 9,69 (bs, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,69 - 7,71 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,19 (m, 2Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 2,8 (s, 3H). MS m/z = 345,2 (M + H) ⁺
24		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ (ppm) 8,27 (s, 2H), 7,83 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,2 (d, J = 7,2Hz, 1H), 2,8 (s, 3H), 2,4 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 343,1 (M + H) ⁺
25		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,18 (d, J = 7,5Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,5Hz, 2H), 7,28 (m, 4H), 2,8 (s, 3H), 2,4 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 343,1 (M + H) ⁺
26		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (bs, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,85 (m, 6H), 7,60 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,2 (m, 1H). MS m/z = 426 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
27		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ (ppm) 8,80 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,88 (m, 6H), 7,64 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6Hz , 6H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 400,1 (M + H) ⁺
28		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,20 (bs, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,85 - 7,95 (m, 8H), 4,40 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,0 (m, 4H). MS m/z = 412,1 (M + H) ⁺
29		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,60 (bs, 1H), 10,00 (bs, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,80 (m, 6H), 7,60 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,65 (s, 3H). MS m/z = 444,1 (M + H) ⁺
30		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,90 (m, 6H), 7,54 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,0 (m, 3H), 1,60 (m, 3H). MS m/z = 462,1 (M + H) ⁺
31		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 9,60 (bs, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,90 (m, 6H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,40 (m, 1H). MS m/z = 426,2 (M + H) ⁺
32		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 12,40 (bs, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,65 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,80 (m, 4H). MS m/z = 412,0 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
33		A-1, B & E, G	^1H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,20 (bs, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,60 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 3,2 - 3,4 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,75 (m, 2H). MS m/z = 444,1 (M + H) ⁺
34		A-1, B & E, G	^1H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,25 (m, 2H), 7,85 (m, 6H), 7,60 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,25 (m, 6H). MS m/z = 400,1 (M + H) ⁺
35		A-1, B & E, G	^1H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,40 (bs, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,85 (m, 5H), 7,60 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,20 (m, 8H), 2,80 (s, 3H). MS m/z = 428,1 (M + H) ⁺
36		A-1, B, C & E, G	^1H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H). (2H - Não revelado por ^1H RMN). MS m/z = 474,1 (M - H) ⁻
37		A-1, B & E, G	^1H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (m, 6H), 7,60 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,20 (m, 4H). (2H - Não revelado por ^1H RMN). MS m/z = 462 (M + H) ⁺
38		A-1, B & E, G	^1H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,60 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 8,22 (d, J = 10,2Hz, 2H), 7,85 (m, 6H), 7,60 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,65 (m, 4H), 0,90 (s, 6H). MS m/z = 442 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
39		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (bs, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,55 - 8,30 (m, 8H), 4,20 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 413,9 (M + H) ⁺
40		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,0 (m, 2H), 7,20 - 7,80 (m, 8H), 4,20 (s, 2H), 2,8 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,42 - 1,80 (m, 11H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 454,1 (M + H) ⁺
41		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 7,2 - 8,2 (m, 10H), 4,20 (s, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 414,1 (M + H) ⁺
42		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,25 (bs, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,45 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,65 (m, 4H), 1,30 (m, 2H). MS m/z = 425,9 (M + H) ⁺
43		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,85 (bs, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,15 - 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 6H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 400,1 (M + H) ⁺
44		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (bs, 1H), 10,00 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,4 - 7,6 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,00 (m, 5H), 2,80 (s, 3H), 2,65 (m, 3H). MS m/z = 444 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
45		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,20 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,00 (m, 3H), 7,4 - 7,6 (m, 5H), 4,30 (s, 2H), 3,80 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,70 (m, 4H). MS m/z = 428,1 (M + H) ⁺
46		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,0 (bs, 1H), 9,0 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,53 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,80 (m, 4H). MS m/z = 412,2 (M + H) ⁺
47		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (bs, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,83 (m, 7H). MS m/z = 476,1 (M + H) ⁺
48		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,60 (bs, 1H), 9,17 (bs, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,53 (m, 6H), 4,27 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 0,71 (m, 4H). MS m/z = 396,1 (M - H) ⁻
49		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,20 (bs, 1H), 10,80 (bs, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,00 (m, 3H), 7,40 (m, 5H), 4,35 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,27 (s, 6H). MS m/z = 386,1 (M + H) ⁺
50		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (bs, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,8 - 8,0 (m, 2H), 7,3 - 7,7 (m, 6H), 3,62 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,50 (m, 3H), 1,80 (m, 5H). MS m/z = 462,1 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
51		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ (ppm) 13,20 (bs, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,4 - 7,9 (m, 7H), 4,20 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,40 (m, 11H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 454,2 (M + H) ⁺
52		A-2 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,0 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,6 (m, 5H), 3,0 (s, 3H). MS m/z = 401 (M + H) ⁺
53		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,0 (bs, 1H), 9,6 (bs, 1H), 8,0 (m, 3H), 7,6 (m, 3H), 4,2 (s, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 1,7 (m, 4H), 1,2 (m, 2H). MS m/z = 496,1 (M - H) ⁻
54		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (d, J = 6,0Hz, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,45 (d, J = 6,0Hz 1H), 4,2 (s, 2H), 3,2 (m, 4H), 2,8 (m, 7H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 516,0 (M + H) ⁺
55		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,0 (bs, 1H), 8,8 (bs, 2H), 7,5 - 8,2 (m, 6H), 4,2 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 1,25 (m, 6H). MS m/z = 472,1 (M + H) ⁺
56		A-2 B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 9,7 (bs, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (m, 4H), 4,4 (s, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,6 (m, 4H), 1,8 (m, 6H). MS m/z = 498,1 (M + H) ⁺
57		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,4 (m, 4H), 4,6 (s, 2H), 2,8 (s, 3H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 431,1 (M + H) ⁺

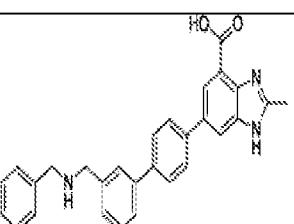
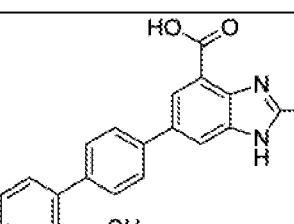
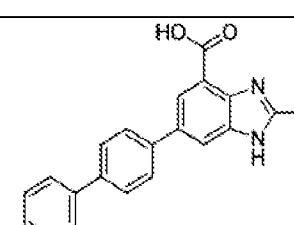
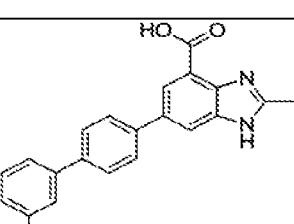
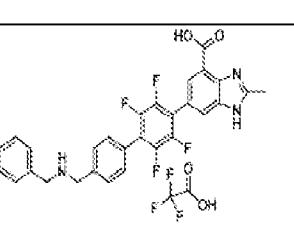
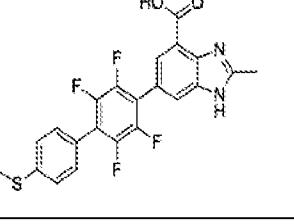
Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
58		A-2 B & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 7,8 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 1,8 (m, 4H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 483,9 (M + H) ⁺
59		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 4,3 (s, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 1,43 - 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 6H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 471,9 (M + H) ⁺
60		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 4,4 (s, 2H), 2,8 (m, 4H), 0,95 (m, 4H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 470,1 (M + H) ⁺
61		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,3 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,01 - 1,70 (m, 6H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 498,1 (M + H) ⁺
62		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 9,1 (bs, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 2,8 (m, 7H), 1,8 (m, 4H). MS m/z = 482,1 (M - H) ⁻
63		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,75 (m, 4H), 4,4 (s, 2H), 3,5 (m, 4H), 3,0 (m, 4H), 2,8 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 515,9 (M + H) ⁺
64		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,75 (m, 4H), 4,4 (s, 2H), 3,5 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 2,2 (m, 4H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 534,1 (M + H) ⁺

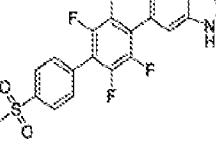
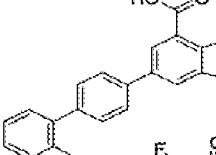
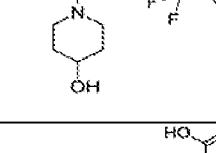
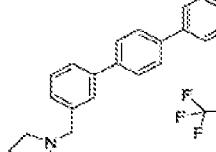
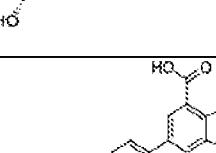
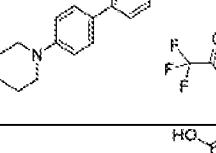
Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
65		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 4,0 (s, 2H), 3,0 - 3,4 (m, 8H), 2,8 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 548,0 (M + H) ⁺
66		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,5 - 8,4 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 2,80 (s, 4H), 1,40 (m, 6H). MS m/z = 472,1 (M + H) ⁺
67		A-2 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 6,0 (s, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,0 (s, 6H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 418 (M + H) ⁺
68		169.	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,4 (bs, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,99 - 7,75 (m, 6H), 7,54 - 7,41 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,91 (s, 3H). MS m/z = 343 (M + H) ⁺
69		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14 (bs, 1H), 8,12 - 8,10 (d, J = 6Hz, 2H), 7,71 - 7,68 (d, J = 9Hz, 2H), 7,49 - 7,34 (m, 5H), 7,16 - 7,13 (d, J = 8,7Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). MS m/z = 357 (M - H) ⁻
70		A-1, D & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,6 (bs, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,83 - 7,67 (m, 6H), 7,08 - 7,05 (d, J = 8,7Hz, 2H), 3,94 - 3,92 (d, J = 6, 2H), 3,49 - 3,31 (m, 2H), 2,99 - 2,72 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,97 - 1,93 (m, 2H), 1,54 - 1,42 (m, 2H). MS m/z = 442. (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
71		A-1, D & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,6 (bs, 1H), 8,75(m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,18 - 8,17 (m, 2H), 7,83 - 7,74 (m, 4H), 7,69 - 7,66 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,07 - 7,04 (d, J = 8,7Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,38 - 3,24 (m, 2H), 2,92 - 2,81 (q, 2H), 2,72(s, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,44 - 1,36 (m, 2H). MS m/z = 456 (M + H) ⁺
72		A-1, D & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,81 (m, 1H), 8,52 - 8,49 (m, 1H), 8,27 - 8,24 (d, J = 8,7Hz, 2H), 7,86 - 7,80 (m, 4H), 7,43 - 7,26 (m, 3H), 6,98 - 6,95 (d, J = 7,8Hz, 1H), 3,98 - 3,96 (d, J = 6Hz, 2H), 2,98 - 2,91(m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,98 - 1,93 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (q, 2H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 442 (M + H) ⁺
73		A-1, D & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,82 (m, 2H), 8,26 - 8,22 (m, 2H), 7,83 (m, 4H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,88 (m, 2H). MS m/z = 428 (M + H) ⁺
74		A-1, D & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 9,65 (bs, 1H), 8,57(s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,8 (m, 2H), 3,79(m, 7H), 3,23 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,95 (s, 3H). MS m/z = 458 (M + H) ⁺
75		A-1, D & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,72(m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 2H), 7,82 (m, 4H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 6,96 - 6,94 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,91 - 1,72 (m, 5H), 1,38 - 1,35 (m, 2H). MS m/z = 456 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
76		A-1 & D, E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,16 (m, 2H), 7,83 - 7,71(m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,50 - 3,36 (m, 6H), 2,75 - 2,72 (m, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 458 (M + H) ⁺
77		A-1, F & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,9(bs, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,50 (bs, 1H), 8,73 (bs, 1H), 8,28 - 8,26 (d, J = 6,6Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,92 - 7,89 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,80 - 7,77 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,47(m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,44 - 2,40 (m, 1H), 2,05 - 1,92(m, 3H). MS m/z = 441 (M + H) ⁺
78		A-1, F & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,9 (bs, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,40 - 8,37(m, 1H), 8,26 - 8,25 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,91 - 7,88 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,78 - 7,75 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,02 - 2,91 (q, 2H), 2,78(s, 3H), 2,73 - 2,72(m, 1H), 2,08 - 1,81(m, 4H). MS m/z = 455 (M + H) ⁺
79		A-1, C & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,9 (bs, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 2H), 8,14 - 8,12 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,86 - 7,68 (m, 4H), 7,56 - 7,54 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,48 - 7,46 (d, J = 7,2Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). MS m/z = 407 (M + H) ⁺
80		A-1, C & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,42 - 8,20 (m, 3H), 8,13 - 8,11(m, 1H), 7,92 (m, 5H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 3,32(s, 3H), 2,72 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 407 (M + H) ⁺

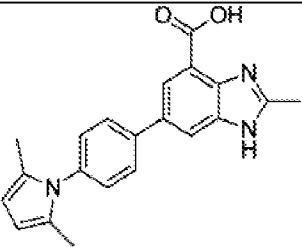
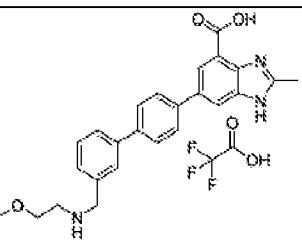
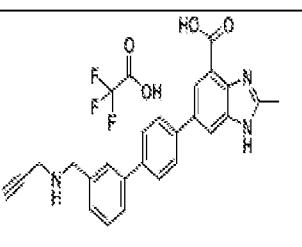
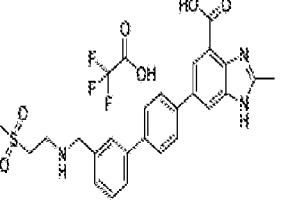
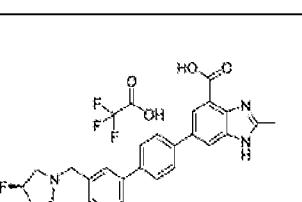
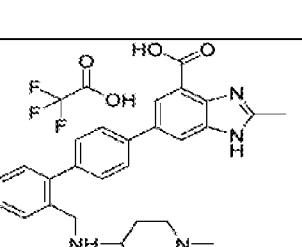
Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
81		A-1, C & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,01 (bs, 1H), 8,26 - 8,25 (m, 2H), 8,03 (m, 4H), 7,93 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). MS m/z = 407 (M + H) ⁺
82		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,05 - 8,04 (m, 2H), 7,70 - 7,67 (m, 3H), 7,45 - 7,27 (m, 10H), 3,82 - 3,79 (d, J = 7,2Hz, 4H), 3,16 (s, 2H), 2,58 (s, 3H). MS m/z = 448,2 (M + H) ⁺
83		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,8 (bs, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 2H), 7,93 - 7,71 (m, 7H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,4 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). MS m/z = 371 (M - H) ⁻
84		A-1 B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,6 (bs, 1H), 10,4 (bs, 1H), 8,17 - 8,05 (m, 2H), 7,75 - 7,71 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 3,96 - 3,70 (m, 4H), 3,39 - 3,17 (m, 4H), 2,74 (s, 3H). MS m/z = 498,1 (M - H) ⁻
85		A-1, C & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,26 - 8,23 (m, 2H), 7,88 - 7,78 (m, 6H), 7,55 - 7,52 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,76 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 419 (M - H) ⁻
86		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,21 - 8,18 (m, 2H), 7,84 - 7,83 (m, 7H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (s, 2H). MS m/z = 389 (M - H) ⁻

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
87		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 12,4 (bs, 1H), 10,01 (bs, 1H), 8,10 - 7,79 (m, 9H), 7,54 - 7,43 (m, 7H), 4,22 - 4,186 (m, 4H), 2,79 (s, 3H). MS m/z = 448,0 (M + H) ⁺
88		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 12,22 (bs, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,78 - 7,75 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,61 - 7,58 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 5,1 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 2,79 (s, 3H). MS m/z = 359,0 (M + H) ⁺
89		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,2 (bs, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,88 - 7,80 (m, 4H), 7,66 - 7,63 (d, J = 7,5Hz, 2H), 7,33 - 7,30 (d, J = 8,1Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z = 341,1 (M + H) ⁺
90		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,5(bs, 1H), 8,2 (m, 2H), 7,9 - 7,75 (m, 4H), 7,7 - 7,6 (m, 2H), 7,50 - 7,4 (m, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 2,7 (s, 3H). MS m/z = 359,1 (M + H) ⁺
91		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,25 - 8,05 (m, 2H), 7,75 - 7,25 (m, 10H), 4,4 - 4,29 (m, 4H), 2,9 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 519,9 (M + H) ⁺
92		A-2 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,2 (bs, 1H), 8,25 - 8,15 (m, 2H), 7,6 - 7,4 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). MS m/z = 447,0 (M + H) ⁺

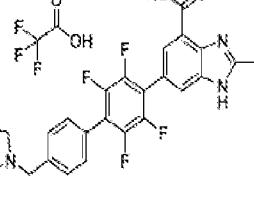
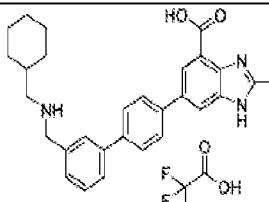
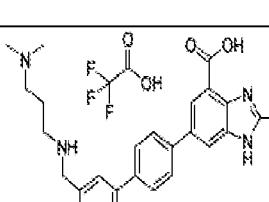
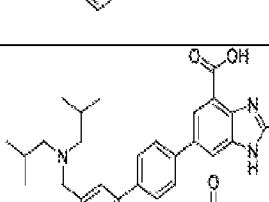
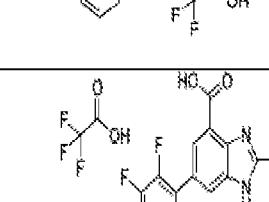
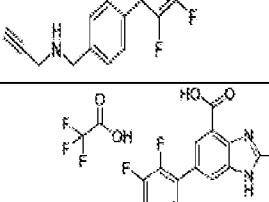
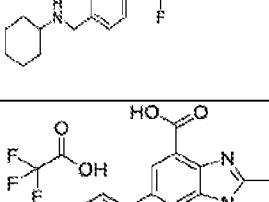
Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
93		A-2, C & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,2 - 8,05 (m, 2H), 8 - 7,74 (m, 4H), 3,2 (s, 3H), 2,7 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 479,0 (M + H) ⁺
94		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14 (bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 8,29 - 8,25 (d, J = 11,7Hz, 2H), 7,91 - 7,85 (m, 3H), 7,56 - 7,42 (m, 5H), 4,37 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,52 (bs, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,77 (m, 3H), 1,81 - 1,59 (m, 4H). MS m/z = 442,1 (M + H) ⁺
95		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,42 - 8,21 (m, 2H), 7,84 - 7,56 (m, 8H), 4,57 - 4,54 (m, 3H), 3,55 - 3,312 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,34 - 2,10(m, 3H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 428,0 (M + H) ⁺
96		A-1 & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,1(bs, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,83 - 7,66 (m, 6H), 7,17 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 1,68 - 1,60 (m, 6H). MS m/z = 412 (M + H) ⁺
97		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,9 (bs, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 2H), 7,90 - 7,52 (m, 8H), 4,37 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,96 - 2,78 (m, 6H), 1,83 - 1,60 (m, 4H), 1,36 - 1,32 (m, 2H), 0,90 (s, 3H). MS m/z = 440 (M + H) ⁺
98		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 9,0 (m, 2H), 8,26 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,94 - 7,80 (m, 6H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 6H). MS m/z = 426 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
99		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,9 (s, 1H), 9,02 (m, 2H), 8,28 - 8,25 (m, 2H), 7,92 - 7,52 (m, 8H), 4,27 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 6H), 1,09 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,38 (m, 1H). MS m/z = 412 (M + H) ⁺
100		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,01 (bs, 1H), 9,64 (bs, 1H), 8,29 - 8,26 (m, 2H), 7,91 - 7,58 (m, 7H), 4,42 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,38 - 3,22 (m, 4H), 3,06 - 3,02 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,97 - 1,80 (m, 3H), 1,59 (m, 1H). MS m/z = 442 (M + H) ⁺
101		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,2 (bs, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,9 - 7,7 (m, 6H), 7,45 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 2,79 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 359 (M + H) ⁺
102		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,01 (bs, 1H), 11,48 (bs, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,95 - 7,80 (m, 3H), 7,60 - 7,39 (m, 5H), 4,50 - 4,45 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,85 (s, 3H). MS m/z = 414 (M + H) ⁺
103		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,9 (bs, 1H), 10,88 (bs, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 5H), 4,38 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,71 - 2,63 (m, 4H), 1,53 - 1,35 (m, 4H), 1,09 - 0,70 (m, 6H). MS m/z = 442 (M + H) ⁺
104		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,9 (bs, 1H), 9,69 (m, 2H), 8,26 (s, 2H), 7,99 - 7,97 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,57 - 7,36 (m, 5H), 4,16 (m, 2H), 3,56 - 3,54 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,81 (s, 3H). MS m/z = 416 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
105		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,43 - 8,20 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 6H), 3,21 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,50 (s, 2H), 1,64 - 1,43 (m, 8H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 454(M + H) ⁺
106		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,69 - 7,68 (m, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 5H), 4,24 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,22 (s, 9H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 414(M + H) ⁺
107		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,9(bs, 1H), 8,31 - 8,23(m, 2H), 7,95 - 7,41(m, 8H), 4,53 - 4,29(m, 5H), 3,11 - 2,77(m, 6H), 1,72(m, 2H). MS m/z = 428(M + H) ⁺
108		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 1,77 - 1,56 (m, 4H), 1,38 - 1,35 (m, 3H), 0,92 (m, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 440(M + H) ⁺
109		A-1 & B, E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,21 (d, J = 13,2Hz, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,86 (m, 2H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 425,9 (M + H) ⁺
110		A-1 & B, E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,9 (bs, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,27 (d, J = 14,8Hz, 2H), 7,91 (d, J = 10,4Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,76 (m, 5H), 0,95 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,28 (m, 2H). MS m/z = 412,1 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
111		A-2 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,41 (bs, 1H), 12,25 (bs, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,36 (d, J = 10,4Hz, 2H) 5,82 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,02 (s, 6H). MS m/z = 346,0 (M + H) ⁺
112		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,31 (s, 2H), 7,92 - 7,82 (m, 6H), 7,60 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,87 (s, 3H) 3,33 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,54 (s, 3H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 416,1 (M + H) ⁺
113		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 9,59 (bs, 1H), 8,21 (d, J = 14,8, 2H), 7,91 - 7,80 (m, 6H), 7,59 - 7,46 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,70 (s, 3H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 395,9 (M + H) ⁺
114		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,95 (bs, 1H), 9,27 (bs, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,94 - 7,82 (m, 6H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). MS m/z = 464,0 (M + H) ⁺
115		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,44 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 6H), 7,65 - 7,54 (m, 2H), 5,56 - 5,38 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,70 - 3,55(m, 4H), 2,92 (m, 3H), 2,39 (m, 2H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 430,1 (M + H) ⁺
116		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,95 (bs, 1H), 9,95 (bs, 1H), 9,38 (m, 2H), 8,31 (m, 2H), 7,92 - 7,75 (m, 3H), 7,55 - 7,42 (m, 5H), 4,22 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,09(m, 2H), 1,78 (m, 2H). MS m/z = 455,2 (M + H) ⁺

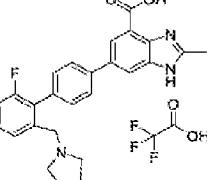
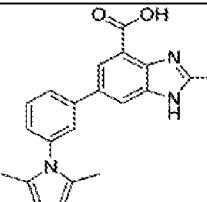
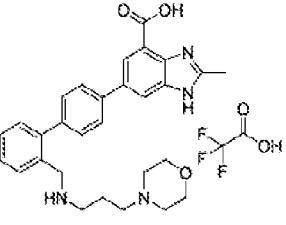
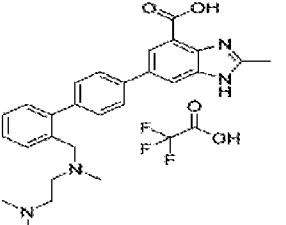
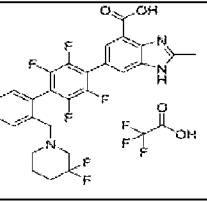
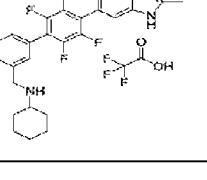
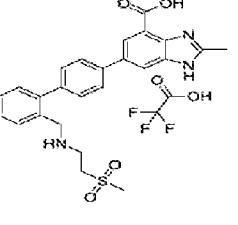
Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
117		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 2H), 7,75 - 7,48 (m, 6H), 5,39 - 5,21 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 6H), 2,32 - 2,18 (m, 2H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 430,0 (M + H) ⁺
118		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,9 (bs, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,26 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,92 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 5H), 4,18 (s, 2H), 2,87 - 2,75 (m, 4H), 1,82 - 1,52 (m, 5H), 1,22 - 1,06 (m, 5H). MS m/z = 440,1 (M + H) ⁺
119		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,74 - 7,49 (m, 6H), 4,70 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,85 - 1,62 (m, 4H), 1,43 - 1,15 (m, 6H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 454,1 (M + H) ⁺
120		A-2, B & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,1 (bs, 1H), 11,62 (bs, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 5,63 (bs, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,392 - 3,02 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 1,98 (m, 2H). MS m/z = 499,9 (M + H) ⁺
121		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,23 (m, 2H), 7,72 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 1,97 - 1,92 (m, 3H), 1,46 - 1,39 (m, 3H), 1,03 (m, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H NMR). MS m/z = 512,1 (M + H) ⁺
122		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,19 (m, 2H), 7,70 (m, 4H), 4,33 (s, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,76 (m, 2H), 0,45 (m, 2H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 484,1 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
123		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,26 (m, 2H), 7,74 (m, 4H), 5,58 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,73 (m 2H), 2,89(s, 3H), 2,48 - 2,42(m, 2H), 1,40 (s, 2H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 502,1 (M + H) ⁺
124		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,45 (m, 2H), 7,86 - 7,81 (m, 6H), 7,63 - 7,45 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,96 - 2,92 (m, 5H), 1,81 - 1,78 (m, 5H), 1,36 - 1,04 (m, 6H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 454,1 (M + H) ⁺
125		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,9 (bs, 1H), 9,87 (bs, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 5H), 7,59 (m, 3H), 4,28 (s, 2H), 3,14 - 3,06 (m, 5H), 2,78 - 2,50 (m, 8H), 2,03 (m, 2H). MS m/z = 443,1 (M + H) ⁺
126		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,8 (bs, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,26 (d, J = 9,9Hz , 2H), 7,99 - 7,85 (m, 6H), 7,62 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,23 - 0,94 (m, 12H). MS m/z = 470,0 (M + H) ⁺
127		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,15 (m, 2H), 7,70 (m, 4H), 4,83 (s,1H), 4,40 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,79 (s, 3H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 468,0 (M + H) ⁺
128		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,6 (bs, 1H), 12,6 (bs, 1H), 8,81 (bs, 1H), 7,99 - 7,71 (m, 6H), 4,28 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,82 - 1,66 (m, 4H), 1,2 - 1,24 (m 7H). MS m/z = 512,0 (M + H) ⁺
129		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,78 (m, 2H), 8,25 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,90 - 7,73 (m, 3H), 7,55 - 7,40 (m, 5H), 4,18 (s, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 5H), 1,62 - 1,59(m, 6H), 1,11 - 0,81(m, 5H). MS m/z = 454,2 (M + H) ⁺

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
130		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,2 (bs, 1H), 9,19 (m, 2H), 8,31 (m, 2H), 7,94 (m, 3H), 7,58 - 7,40 (m, 5H), 4,13 (s, 2H), 3,392 - 3,28 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 1,79 - 174 (m, 4H), 1,37 (m, 2H), 1,11 (m, 2H). MS m/z = 456,1 (M + H) ⁺
131		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,44 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,66 - 7,45 (m, 6H), 4,41 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,121 (s, 1H), 2,90 (s, 3H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 395,9 (M + H) ⁺
132		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,34 - 8,22 (m, 3H), 7,96 - 7,55 (m, 8H), 3,93 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 386,1(M + H) ⁺
133		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,85(bs, 1H), 9,79 (bs, 1H), 9,13 (bs, 2H), 8,27 - 8,23 (d, J = 13,2Hz, 2H), 7,91 - 7,88 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 5H), 4,20 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,76 - 2,74 (m, 8H), 1,95 - 1,92 (m, 2H). MS m/z = 443,2(M + H) ⁺ .
134		A-2 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (bs, 1H), 7,73 - 7,58 (m, 5H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,80 (s, 6H). MS m/z = 346,0(M + H) ⁺ .
135		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,31 - 8,29 (d, J = 5,4Hz, 2H), 7,94 - 7,85 (m, 5H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 2,82 (s, 3H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 440,1(M + H) ⁺ .
136		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 9,30(bs, 2H), 8,31 - 8,28(d, J = 9,9Hz, 2H), 7,95 - 7,83(m, 6H), 7,62 - 7,50(m, 2H), 4,33(s, 2H), 3,29(m, 2H), 2,81 - 2,74(m, 5H). MS m/z = 453,9(M + H) ⁺ .

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
137		A-2, B, C & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 4H), 3,96 (s, 2H), 3,21 - 3,16 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 3H). MS m/z = 548,0(M + H) ⁺ .
138		A-2 & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (bs, 1H), 8,33 - 8,29 (d, J = 11,1Hz, 2H), 7,93 - 7,90 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,69 - 7,66 (d, J = 8,4Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 2,84(s, 3H), 2,38(s, 3H), 2,22(s, 3H). MS m/z = 347,0(M + H) ⁺ .
139		A-2 & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,85 (bs, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,20 - 8,19 (m, 2H), 7,94 - 7,84 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS m/z = 332,9(M + H) ⁺ .
140		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 - 7,91 (m, 2H), 7,73 - 7,50 (m, 6H), 4,64 (s, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 7H), 1,94 - 1,90 (m, 2H), 0,88 - 0,86 (m, 12H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 470,2(M + H) ⁺ .
141		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80(bs, 1H), 9,40 - 9,30(m, 2H), 8,26 - 8,22(m, 2H), 7,91 - 7,88(m, 2H), 7,69 - 7,68(m, 1H), 7,57 - 7,42(m, 5H), 4,25(s, 2H), 3,39 - 3,34(m, 6H), 2,91 - 2,75(m, 5H), 1,77 - 1,63(m, 2H), 1,60 (m, 4H). MS m/z= 469,2(M + H) ⁺ .
142		A-1, B & E	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,69 - 7,46 (m, 6H), 4,38 (s, 2H), 3,21 - 3,16 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,56 - 2,50 (m, 2H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 454,0(M + H) ⁺ .

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
143		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 2H), 7,93 - 7,50 (m, 8H), 4,24 - 4,22 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,35 - 1,30 (t, J = 6,9Hz, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 399,9(M + H) ⁺ .
144		A-2 & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 14,00 (bs, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 2H), 8,04 - 7,91 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS m/z = 348,0(M + H) ⁺ .
145		A-1 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 8,33 - 8,31 (d, J = 5,1Hz, 2H), 7,90 - 7,87 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,33 - 7,31 (d, J = 6,0Hz, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,03 (s, 6H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 357,1(M + H) ⁺ .
146		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ (ppm) 8,27 - 8,15 (d, J = 3,6Hz, 2H), 7,71 (s, 4H), 4,36 (s, 2H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 2,92 - 2,90 (m, 9H), 2,20 (m, 2H), 1,20 - 1,15 (t, J = 6,0Hz, 2H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 515,1(M + H) ⁺ .
147		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 10,20 (bs, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (s, 4H), 4,45 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 2,71 (s, 3H). MS m/z = 500,0(M + H) ⁺ .
148		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 10,80 (bs, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 4H), 5,58 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,54 (m, 3H), 3,56 (m, 4H), 2,73 (s, 3H). MS m/z = 502,0(M + H) ⁺ .
149		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 10,50 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 4H), 4,53 - 4,47 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,27 - 2,08 (m, 3H). MS m/z = 499,9(M + H) ⁺ .

Exemplo No	Estrutura	Procedimento Geral	Dados analíticos
150		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,28 - 8,24 (d, J = 12,0Hz, 2H), 7,94 - 7,91 (d, J = 6,6Hz, 2H), 7,61 - 7,49 (m, 5H), 4,30 (s, 2H), 3,61 - 3,40 (m, 3H), 2,84 (m, 3H), 1,81 (m, 5H). MS m/z = 430,1(M + H) ⁺ .
151		A-2 & E	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 12,40 (bs, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 2H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,03 (s, 6H). MS m/z = 346,1(M + H) ⁺ .
152		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 10,40 (bs, 1H), 9,17 (bs, 1H), 8,29 - 8,25 (d, J = 12,0Hz, 2H), 7,92 - 7,89 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,55 - 7,53 (m, 4H), 7,447,41 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,11 (m, 6H), 2,95 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,96 (m, 2H). MS m/z = 485,2(M + H) ⁺ .
153		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,35(s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,65 - 7,63 (m, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 5H), 3,75 (s, 2H), 3,15 - 3,11 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,65 - 2,67 (m, 8H), 2,22 (s, 3H). (2H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 443,0(M + H) ⁺ .
154		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,80 (bs, 1H), 8,16 - 8,05 (m, 2H), 7,61 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,73 (s, 5H), 1,99 - 1,77 (m, 4H). MS m/z = 534,0(M + H) ⁺ .
155		A-2, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 6H). (3H - Não revelado por ¹ H RMN). MS m/z = 512,1(M + H) ⁺ .
156		A-1, B & E, G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆): δ 13,90 (bs, 1H), 9,20 (m, 2H), 8,27 (d, J = 8,7Hz, 2H), 7,90 (d, J = 7,5Hz, 2H), 7,71 - 7,70 (m, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 5H), 4,27 (s, 2H), 3,49 - 3,37 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). MS m/z = 464,1(M + H) ⁺ .

Medição da atividade da enzima inibidora DHODH (ensaios *in vitro*)

[00171] O ensaio de atividade de DHODH é um ensaio de enzima acoplada em que a oxidação de DHO e a subsequente redução de ubiquinona são estequiométricamente equivalentes à redução de DCIP (2,6-diclorofenol). A redução de DCIP é acompanhada por uma perda de absorbância em 610 nm.

[00172] Reagentes utilizados: Ácido L-di-hidro-orótico, Sigma, D7128, Hidrato de sal de sódio de 2,6-dicloroindofenol, sigma, D1878 Sulfóxido de dimetila (DMSO), grau espectroscópico adquirido da Spectrochem, cat. no. 0704209, B. no. 3183650 Decilubiquinona, Sigma, D7911.

Preparação de soluções/reagentes:

Preparação do Tampão: tris HC1 50 mM, KCl 150 mM e pH 8,0, triton a 0,8%.

Solução estoque de ácido L-di-hidro-orótico de 20 mM em tampão.

Solução estoque de hidrato de sódio 2,6-dicloroindofenol de 20 mM em tampão.

Solução estoque de decilubiquinona de 20 mM em tampão.

DMSO utilizado como veículo.

Procedimento:

[00173] 5 µl de sulfóxido de dimetila ou um composto de fórmula (I) em solução de DMSO foram adicionados aos reservatórios de uma placa de 96 reservatórios. Os compostos de fórmula (I) foram medidos em 10 µM.

[00174] Proteína juntamente com tampão foi adicionada, de modo que o volume total incluindo o DMSO fosse 87 µl. O composto e a proteína foram incubados durante meia hora na temperatura ambiente após a mistura. 5 µl da solução 20 mM de ácido L-diidroórico, 5 µl de solução 2 mM de decilubiquinona e 3 µl de solução 2 mM de hidrato de sódio 2,6-dicloroindofenol foram adicionados à solução acima (vo-

lume total de ensaio 100 μ l). A mistura foi agitada durante 2 min e a absorbância foi registrada a cada 10 min em 610 nanômetros.

A inibição percentual é calculada como se segue

$100^* \{(\text{Abs}610 \text{ para a reação contendo composto}) - (\text{Abs}610 \text{ para o controle positivo})$

$(\text{Abs}610 \text{ para nenhuma reação enzimática}) - (\text{Abs}610 \text{ para controle positivo})$

A reação contendo o composto possui o composto, tampão, enzima e substratos

O controle positivo contém DMSO, tampão, enzima e substratos

Nenhuma reação enzimática contém DMSO, tampão e substratos

[00175] Determinação de IC50: Uma solução estoque de DMSO 2 mM dos derivados de 1,4,6-trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol seleccionados de fórmula (I) da presente invenção a ser examinada foi preparada. As subsequentes diluições de 1/3 foram feitas da seguinte forma:

S. No.	Concentração de Esto- que do Composto em DMSO (mM)	Concentração de Ensaio para o Composto (μ M)	Composição da solução de composto utilizada para o ensaio
1	2	100	60 μ l 2 mM
2	0,66667	33	20 μ l 2 mM + 40 μ l DMSO
3	0,22222	11	20 μ l 0,66667 mM + 40 μ l DMSO
4	0,07407	3,7	20 μ l 0,22222 mM + 40 μ l DMSO
5	0,02469	1,2	20 μ l 0,07407 mM + 40 μ l DMSO
6	0,00823	0,4	20 μ l 0,02469 mM + 40 μ l DMSO
7	0,00274	0,13	20 μ l 0,00823 mM + 40 μ l DMSO
8	0,00091	0,0457	20 μ l 0,00274 mM + 40 μ l DMSO
9	0,00031	0,0152	20 μ l 0,00091 mM + 40 μ l DMSO
10	0,0001	0,0051	20 μ l 0,00031 mM + 40 μ l DMSO
11	0,00003	0,00017	20 μ l 0,00010 mM + 40 μ l DMSO

[00176] 5 μ l de cada estoque de composto de fórmula (I) (solução indicada na coluna 4 da tabela) foram utilizados para cada ensaio de 100 μ l. Portanto, 5 μ l do estoque de 2 mM forneceram 100 μ l de solução 100 μ M do composto de fórmula (I), quando preparada com tam-

pão, proteína e substrato. Ver também: *Ulrich et al. (2001) Eur. J. Biochem.* 268, 1861-1868.

Medição da Atividade de Proliferação Celular (Célula Jurkat)

[00177] As células Jurkat são uma linhagem celular imortalizada de células de linfócito T, que são utilizadas para estudar a leucemia aguda de células T, a sinalização de células T e a expressão de vários receptores de quimiocina susceptíveis a entrada viral, particularmente HIV. As células Jurkat também são úteis na ciência por causa de sua capacidade de produzir interleucina 2. Seu uso primário, no entanto, é para determinar o mecanismo de susceptibilidade diferencial de cânceres para fármacos e radiação.

PROTOCOLO

[00178] As células Jurkat são cultivadas em meio RPMI com FBS a 10% e semeadas a uma densidade de 100.000 células por reservatório em uma placa de 96 reservatórios. O composto é adicionado em diferentes concentrações (tipicamente começando em 10 µM, seguido por diluições de meio log para um total de 8 a 10 concentrações). Cada concentração é testada em triplicata e a concentração de DMSO é mantida constante em 0,25 a 0,5%. As células são então incubadas em uma incubadora de CO₂ a 37°C durante 72 h antes de determinar a viabilidade celular utilizando o ensaio XTT. A viabilidade celular é traçada em gráfico como uma função da concentração e a EC₅₀ é determinada utilizando o software GraphPad Prism

REFERÊNCIAS

Roehm, N et al [1991] An improved colorimetric assay for cell proliferation and viability utilizing the tetrazolium salt XTT. *J. Immunol. Methods* 142:257-265.

Reagents: Roswell Park Memorial Institute's medium, (RPMI-1640 complete media) pH-7.4 ± 0.2 (Sigma R6504).

Dimethyl sulfoxide (DMSO), spectroscopic grade purchased from Spectrochem, (cat no.0704209, B. no. – 3183650 MEM Cat. No. M0268, Sigma).

Fetal Bovine Serum (Cat. No. F9665, Sigma Aldrich). XTT sodium salt (Sigma Cat. No. X4251). PMS (Sigma Cat. No. 68600).

Preparação de soluções/reagentes

[00179] Meio RPMI suplementado com antibióticos, FBS a 10%, piruvato de sódio e NEA (aminoácidos não essenciais).

[00180] XTT - Uma solução recentemente preparada de XTT é produzida no meio de crescimento, com uma concentração final de 1 mg/ml.

[00181] PMS – O estoque é preparado com 1x PBS em 0,383 mg/ml e armazenado em alíquotas a -20°C. A solução de XTT em 20 µl/ml foi adicionada imediatamente antes do uso.

[00182] Solução de teste - As soluções de DMSO diluídas em série são ainda diluídas com meio em 2x a concentração necessária no reservatório.

Procedimento:

[00183] Células Jurkat de cultura em frascos T-25 em uma densidade de 0,2 x 10⁶ / ml, 2 a 3 dias antes do dia da experiência instalada.

[00184] Centrifugar a suspensão de células T Jurkat em 1200 rpm durante 10 minutos e as células colocadas novamente em suspensão em meio RPMI fresco com FBS a 10%. Contar as células e diluir a suspensão para uma densidade de 2 x 10⁶ células/ml. Semear 50 µl desta suspensão em cada reservatório de uma placa de 96 reservatórios (100.000 células por reservatório). Manter as bordas da placa vazias para evitar a evaporação.

[00185] Diluir em série os estoques de DMSO de compostos para obter concentrações diferentes para uma curva de EC50. 50 µl de

composto diluído em meio (concentração 2x requerida no reservatório) são adicionados a cada reservatório. A concentração de DMSO deve ser mantida constante em 0,25 a 0,5% para todos os reservatórios.

[00186] Tipicamente, para todos os compostos com $IC_{50} < 1 \mu M$, a concentração do composto pode começar em $10 \mu M$, seguida por diluições de meio log, em um total de 8 a 10 concentrações. Cada concentração deve ser testada em triplicata.

[00187] Incluir controles tais como células sem composto (com a mesma concentração de DMSO que os reservatórios de compostos) e controle do meio. Incubar a placa de 96 reservatórios em uma incubadora de CO_2 a $37^\circ C$ durante 72 h antes de determinar a viabilidade celular utilizando o ensaio XTT.

[00188] Ensaio XTT: a cada reservatório, adicionar $50 \mu l$ de solução de XTT a $1 mg/ml$ com $20 \mu l$ de PMS/ml. Ler as placas após 2 horas em $465 nm$ utilizando o espectrofotômetro. A leitura de XTT para o meio sem células é utilizada como leitura em segundo plano.

[00189] Calcular a viabilidade celular %, assumindo que as células sem composto são 100% viáveis.

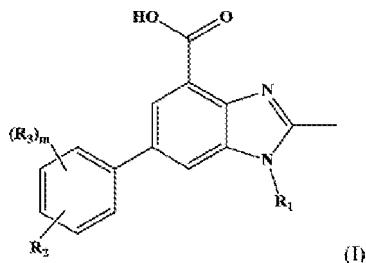
[00190] Traçar em gráfico a viabilidade celular % como uma função da concentração e determinar a EC_{50} utilizando um software tal como o GraphPad Prism para ajustar a curva.

[00191] Os compostos foram submetidos a triagem em concentração de $1 \mu M/10 \mu M$ e os resultados estão resumidos na tabela abaixo juntamente com os detalhes de $IC_{50} (\mu M)$ e $EC_{50} (\mu M)$ para os exemplos selecionados. Os valores de $IC_{50} (\mu M)$ e $EC_{50} (\mu M)$ dos compostos são apresentados na Tabela abaixo em que "A" refere-se a um valor de $IC_{50} (\mu M)$ na faixa de 0,001 a 0,0099 μM , "B" refere-se ao valor de $IC_{50} (\mu M)$ na faixa de 0,01 a 0,099 μM e "C" refere-se ao valor de $IC_{50} (\mu M)$ maior do que 0,1 μM .

Ex. No.	IC ₅₀ DHODH (µM)	EC ₅₀ Proliferação de células Jurkat (µM)	Ex. No.	IC ₅₀ DHODH (µM)	EC ₅₀ Proliferação de células Jurkat (µM)
1	B	0,133	52	A	-
4	C	-	53	A	-
5	B	0,049	56	A	-
10	B	0,032	57	A	-
15	B	-	59	B	-
16	B	-	60	A	-
17	B	-	61	A	-
18	B	0,111	62	B	-
20	B	-	64	A	-
21	B	-	65	A	-
23	B	-	67	A	-
25	A	-	69	A	-
36	B	-	84	B	-
39	B	-	90	B	-
42	B	-	111	A	-
45	B	-	117	A	-
46	A	-	145	B	-
			150	A	-

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I):



ou um sal solvato, tautômero, hidrato, estereoisômero e mistura de isômeros farmaceuticamente aceitáveis, ou seus N-óxidos;

em que:

R₁ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila linear ou ramificada;

R₂ é um C_b opcionalmente substituído, um Het opcionalmente substituído ou -O-(CH₂)_pCb'; em que o substituinte opcional, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de uma ou mais ocorrências de R₄;

R₃ é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada ou -OR₅;

R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, -(CH₂)_pO(CH₂)_qR₇, -(CH₂)_pS(=O)_xR₅, -C(R₅)=NOR₅, -(CH₂)_pHet' e -(CH₂)_pNR₅(CH₂)_qR₆;

R₅ é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₆ alquila linear ou ramificada;

R₆ é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, -(CO)Het, Cb', Het', -CF₃, -C≡CR₅, -N(R₅)₂, -S(=O)_xR₅ e -OR₅;

R₇ é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, Cb', Het', -CF₃, -C≡CR₅, -N(R₅)₂ ou -S(=O)_xR₅;

Cb e Cb' independentemente representam um sistema de anel monocíclico, bicíclico fundido ou não fundido, carbocíclico saturado, insatu-

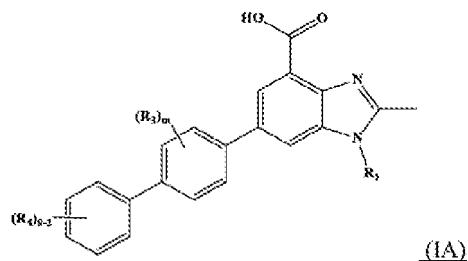
rado ou aromático tendo 3 a 14 átomos de carbono; em que o C_b e C_{b'} são opcionalmente substituídos com 'n' ocorrências de R₇;

Het e Het' independentemente representam um sistema de anel monocíclico, bicíclico fundido ou não fundido, heterocíclico saturado, insaturado ou aromático de 3 a 14 membros tendo pelo menos 1 a 4 heteroátomos ou heterogrupos selecionados de N, O, S, CO, NH, SO e SO₂; em que o Het e Het' são opcionalmente substituídos com 'n' ocorrências de R₈;

R₈, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de halogênio, hidróxi, oxo e C₁-C₆ alquila linear ou ramificada;

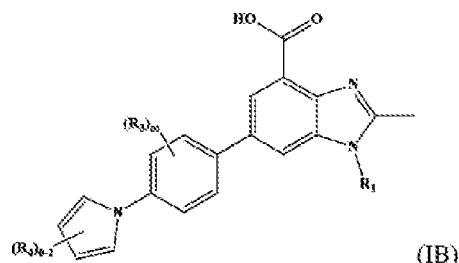
'm' é 0 a 4; 'n', 'p' e 'q' independentemente representam 0 a 3; e 'x' é 0 a 2.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (IA);



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste; em que R₁, R₃, R₄ e 'm' são os mesmos como definidos na reivindicação 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (IB);

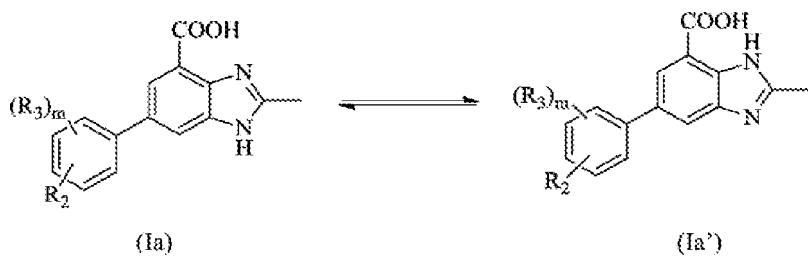


ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste; em que R₁, R₃, R₄ e 'm' são os mesmos como definidos na reivindicação 1.

ção 1.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R₁ é hidrogênio.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que está com todas as formas tautoméricas de fórmula (Ia) e (Ia') quando R₁ for hidrogênio;



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste; em que R₂, R₃ e 'm' são os mesmos como definidos na reivindicação 1.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R₂ é um Cb opcionalmente substituído, um Het opcionalmente substituído ou -O-(CH₂)_pCb; em que o substituinte opcional, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de uma ou mais ocorrências de R₄.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que dito Cb representa uma fenila opcionalmente substituída; em que dito Het representa grupos opcionalmente substituídos selecionados de pirrol, pirazol, piridila e isoxazol; em que o substituinte opcional, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de uma ou mais ocorrências de R₄.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R₄ é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, -(CH₂)_pHet', -(CH₂)_pNR₅(CH₂)_qR₆ e -(CH₂)_pO(CH₂)_qR₇; em que R₅ é hidrogênio; e R₆ e R₇ independentemente representam Cb' e Het'.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que dito Cb' representa fenila,

ciclopropila e Het' significa piperidina, morfolina, 3-fluoro pirrolidina, 1,1-dióxido de tiomorfolina.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R₃ é hidrogênio, ou halogênio; 'm' é 0; 'n', 'p' e 'q' é 0 a 3; e 'x' é 0 a 2.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o composto é

Exemplo No	Nomes IUPAC
1.	ácido 6-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
2.	ácido 6-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
3.	ácido 6-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
4.	ácido 6-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
5.	ácido 6-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
6.	ácido 6-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
7.	ácido 2-metil-6-(4-(piridin-3-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
8.	ácido 6-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
9.	ácido 2-metil-6-(4-(piridin-4-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
10.	ácido 6-(3'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
11.	ácido 2-metil-6-(3'-(trifluorometóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
12.	ácido 6-(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
13.	ácido 2-metil-6-(4'-(trifluorometóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
14.	ácido 6-(4'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
15.	ácido 6-(3'-(benzilóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
16.	ácido 6-(3'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
17.	ácido 6-(2'-(benzilóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
18.	ácido 6-(2'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
19.	ácido 6-(4'-(benzilóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;

20.	ácido 6-(4'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
21.	ácido 6-(2'-fluoro-3'-metóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
22.	ácido 6-(3'-(benzilóxi)-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
23.	ácido 6-(2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
24.	ácido 2-metil-6-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
25.	ácido 2-metil-6-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
26.	ácido 2-metil-6-(4'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
27.	ácido 6-(4'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
28.	ácido 2-metil-6-(4'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
29.	ácido 2-metil-6-(4'-(tiomorfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
30.	ácido 6-(4'-(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
31.	ácido 2-metil-6-(3'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
32.	ácido 2-metil-6-(3'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
33.	ácido 2-metil-6-(3'-(tiomorfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
34.	ácido 6-(3'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
35.	ácido 2-metil-6-(3'-(morpholinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
36.	ácido 6-(3'-(1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
37.	ácido 6-(3'-(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
38.	ácido 6-(3'-(dipropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

39.	ácido 6-(3'-(terc-butilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
40.	ácido 6-(3'-(cicloheptilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
41.	ácido 6-(3'-(3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
42.	ácido 2-metil-6-(2'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
43.	ácido 6-(2'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
44.	ácido 2-metil-6-(2'-(tiomorfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
45.	ácido 2-metil-6-(2'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
46.	ácido 2-metil-6-(2'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
47.	ácido 6-(2'-(1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
48.	ácido 6-(2'-(ciclopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
49.	ácido 6-(2'-(dimetilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
50.	ácido 6-(2'-(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
51.	ácido 6-(2'-(cicloheptilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
52.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
53.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
54.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-(tiomorfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
55.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

56.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
57.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
58.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
59.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
60.	ácido 6-(3'-(ciclopropilamino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
61.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
62.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
63.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(tiomorfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
64.	ácido 6-(4'-(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
65.	ácido 6-(4'-(1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
66.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
67.	ácido 6-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
68.	ácido 6-(1,1'-bifenil)-4-il)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
69.	ácido 6-(4-(benzilóxi)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
70.	ácido 2-metil-6-(4'-(piperidin-4-ilmetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
71.	ácido 2-metil-6-(4'-(2-(piperidin-4-il)etóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
72.	ácido 2-metil-6-(3'-(piperidin-4-ilmetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
73.	ácido 2-metil-6-(3'-(piperidin-4-ilóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

74.	ácido 2-metil-6-(4'-(2-morfolinoetóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
75.	ácido 2-metil-6-(3'-(2-(piperidin-4-il)etóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
76.	ácido 2-metil-6-(3'-(2-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)etóxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
77.	ácido (S)-2-metil-6-(3'-(pirrolidina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
78.	ácido 2-metil-6-(3'-(piperidine-4-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
79.	ácido 2-metil-6-(2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
80.	ácido 2-metil-6-(3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
81.	ácido 2-metil-6-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
82.	ácido 6-(2'-(benzilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
83.	ácido 6-(4'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
84.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
85.	ácido 2-metil-6-(4'-(metilsulfonil)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
86.	ácido 2-metil-6-(4'-(metiltio)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
87.	ácido 6-(3'-(benzilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
88.	ácido 6-(2'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
89.	ácido 2-metil-6-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
90.	ácido 6-(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
91.	ácido 6-(4'-(benzilamino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
92.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;

93.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
94.	ácido 6-(2'-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
95.	ácido (R)-6-(3'-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
96.	ácido 2-metil-6-(4'-(piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
97.	ácido 2-metil-6-(3'-(4-metilpiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
98.	ácido 6-(3'-(ciclopentilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
99.	ácido 6-(3'-(ciclopropilmetil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
100.	ácido 6-(3'-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
101.	ácido 6-(4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
102.	ácido 6-(2'-(3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
103.	ácido 6-(2'-(dipropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
104.	ácido 6-(2'-(2-metoxietil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
105.	ácido 2-metil-6-(2'-(2-oxoazepan-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico;
106.	ácido 6-(2'-(terc-butilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
107.	ácido (R)-6-(2'-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
108.	ácido 2-metil-6-(2'-(4-metilpiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
109.	ácido 2-metil-6-(2'-(2-oxopirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
110.	ácido 6-(2'-(ciclopropilmetil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

111.	ácido 6-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
112.	ácido 6-(3'-((2-metoxietil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
113.	ácido 2-metil-6-(3'-(prop-2-em-1-ilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
114.	ácido 2-metil-6-(3'-(2-(metilsulfonil)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
115.	ácido (R)-6-(3'-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
116.	ácido 2-metil-6-(2'-(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
117.	ácido (R)-6-(2'-(3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
118.	ácido 6-(2'-(cicloexilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
119.	ácido 6-(2'-(cicloexil(metil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
120.	ácido (R)-2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(2-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
121.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(4-metilpiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
122.	ácido 6-(4'-(ciclopropilmetil)amino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
123.	ácido (R)-2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(2-fluoropirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
124.	ácido 6-(3'-(cicloexilmethyl)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
125.	ácido 6-(3'-(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
126.	ácido 6-(3'-(di-isobutilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
127.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4'-(prop-2-em-1-ilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
128.	ácido 6-(4'-(cicloexilamino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

129.	ácido 6-(2'(((cicloexilmetil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
130.	ácido 6-(2'((4-hidroxicicloexil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
131.	ácido 2-metil-6-(2'((prop-2-em-1-ilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
132.	ácido (E)-6-(3'((metoxi-imino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
133.	ácido 6-(2'((3-(dimetilamino)propil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
134.	ácido 6-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
135.	ácido 2-metil-6-(3'((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
136.	ácido 2-metil-6-(3'((3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
137.	ácido 6-(3'((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
138.	ácido 6-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
139.	ácido 2-metil-6-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
140.	ácido 6-(2'((di-isobutilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
141.	ácido 2-metil-6-(2'((2-(piperidin-1-il)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
142.	ácido 2-metil-6-(2'((3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
143.	ácido (E)-6-(3'((etóxi-imino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
144.	ácido 6-(4-(4,5-dimetioxazol-2-il)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
145.	ácido 6-(2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
146.	ácido 6-(4'((3-(dimetilamino)propil)amino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

147.	ácido 2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(morfolinometil)fenil)-1H-benzo[d] imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
148.	ácido (R)-2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
149.	ácido (R)-2-metil-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
150.	ácido 6-(2'-fluoro-6'-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
151.	ácido 6-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico;
152.	ácido 2-metil-6-(2'-(((3-morfolinopropil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
153.	ácido 6-(2'-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
154.	ácido 6-(2'-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;
155.	ácido 6-(3'-(cicloexilamino)metil)-2,3,5,6-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético; e
156.	ácido 2-metil-6-(2'-(((2-(metilsulfonil)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico. Ácido 2,2,2-trifluoroacético;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um estereoisômero deste.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, seus sal, solvato, tautômero, hidrato, estereoisômero e mistura de isômeros farmaceuticamente aceitáveis, ou seus N-óxidos, em mistura com pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável ou suas misturas em todas as relações.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que é para uso como um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio associado com a di-hidro-orotato desidrogenase.

14. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o distúrbio associado

com a di-hidro-orotato desidrogenase é um distúrbio autoimune ou condição associada com uma resposta imune hiperativa.

15. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento e profilaxia de uma anormalidade imunorreguladora.

16. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a anormalidade imunorreguladora é a esclerose múltipla ou artrite reumatoide.

17. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento e profilaxia de doenças cancerígenas, doença inflamatória do intestino ou artrite reumatoide.

18. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresenta a fórmula (I) e fórmula relacionada adaptada para atuar como inibidores da di-hidro-orotato desidrogenase (DHODH ou DHOD).

RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE 1,4,6-TRISSUBSTITUÍDO-2-ALQUIL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL COMO INIBidores DA DI-HIDRO-OROTATO OXIGENASE**".

A presente invenção refere-se a derivados de 1,4,6 trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol como compostos inibidores da di-hidro-orotato oxigenase de fórmula (I), que podem ser terapeuticamente úteis como inibidores da DHODH, em que R₁ a R₃ e 'm' possuem os significados dados no relatório descritivo, e seus sais ou estereoisômeros sal farmaceuticamente aceitáveis que são úteis no tratamento e prevenção de doenças ou distúrbios, em particular seu uso em doenças ou distúrbios onde existe uma vantagem na inibição de DHODH. A presente invenção também fornece métodos para a sintetização de derivados de 1,4,6 trissubstituído-2-alquil-1H-benzo[d]imidazol de fórmula (I). A presente invenção também fornece formulações farmacêuticas compreendendo pelo menos um do composto inibidor da DHODH de fórmula (I) juntamente com um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.