



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 656002 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6 )

C07D471/04 A C07D487/04 B  
A61K031/435 B A61K031/55 B  
C07D471/04 C C07D235:00 C

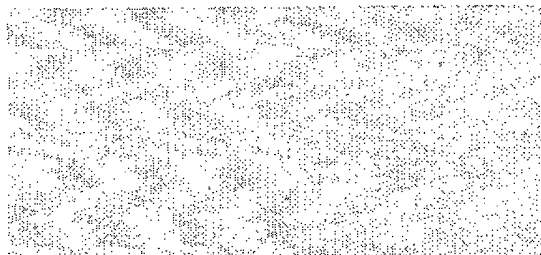
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1993.08.18	(73) Titular(es): MCNEILAB, INC. SPRING HOUSE PENNSYLVANIA 19477-0776 US
(30) Prioridade: 1992.08.19 US 932176	
(43) Data de publicação do pedido: 1995.06.07	(72) Inventor(es): BRUCE E. MARYANOFF DAVID F. MCCOMSEY HO WINSTON US US US
(45) Data e BPI da concessão: 2000.11.08	(74) Mandatário(s): JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) Epígrafe: DERIVADOS DE 3-OXO-PIRIDO-1-(1,2A)-BENZIMIDAZOLO-4-CARBOXÍLO E 4-OXO-AZEPINO-(1,2A)-BENZIMIDAZOLO-5-CARBOXÍLO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

(57) Resumo:

DERIVADOS DE 3-OXO-PIRIDO-(1,2A)-BENZIMIDAZOLO-4-CARBOXÍLO E 4-OXO-AZEPINO-(1,2A)-BENZIMIDAZOLO-5-CARBOXÍLO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL



f. L. A.

## DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE 3-OXO-PIRIDO-(1,2A)-BENZIMIDAZOLO-4-CARBOXÍLO E  
4-OXO-AZEPINO-(1,2A)-BENZIMIDAZOLO-5-CARBOXÍLO UTILIZADOS NO  
TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL"

Este pedido é a continuação do pedido com o número de série 932,176 depositado em 19 de Agosto de 1992.

O receptor A-ácido gama-aminobutírico (receptor A GABA) é o receptor de inibição mais abundante no cérebro de mamíferos. É constituído por uma estrutura heteropolimérica que forma um canal para iões cloro, e possui múltiplos locais de reconhecimento para ligação a moléculas modulatórias. A ligação do GABA aos seus locais específicos de reconhecimento no receptor A-GABA abre o canal de iões a permite o fluxo de iões cloreto até à célula nervosa. Esta acção hiperpolariza a membrana celular deste neurónio e assim torna a célula menos reactiva a estímulos de excitação. A corrente de iões cloreto pode também ser regulada por diversas drogas que servem como moduladores positivos ou negativos do receptor A-GABA (Puia, G. et al., *Molecular Pharm.*, 1991, 39, 691). O denominado receptor de benzodiazepinas (BZD) é um local para estes moduladores alostéricos no receptor A-GABA. Este local regula dois efeitos opostos, um que amplifica a acção de GABA (eficácia "positiva") e o outro que reduz a acção de GABA (eficácia "negativa"). Os agentes que facilitam a função receptor-GABA/canal de ião cloreto através de BZD são referidos como agonistas, enquanto que os agentes que reduzem a mesma função são conhecidos como agonistas inversos. Antagonistas deste local bolqueiam os efeitos dos agonistas ou dos agonistas inversos por inibirem de uma forma

competitiva os locais de ligação. É assim possível possuir uma série de compostos, os quais bloqueiam igualmente o local do BZD mas que possuem um efeito regulador igual e oposto na relação receptor A-GABA/canal de ião cloreto. Para além disso, também é possível dentro de uma série um contínuo de actividade (Takada, S., et al, *J. Med. Chem.*, 1998, 31, 1738). Assim, ligandos receptores de BZD podem induzir uma gama larga de efeitos farmacológicos desde actividades de relaxe muscular, hipnótico, sedativo, ansiolítico e anticonvulsivo, produzidos por agonistas totais ou parciais ("positivos"), até actividades pré-convulsivas, anti-inebriantes, e ansiogénicas, produzidas por agonistas inversos ("negativos"). (Um melhor entendimento desta matéria pode ser compilado em: Molher H. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1992, 42 (2a), 211; Haefely, W. et al., *Advances in Drug Research*, Academic Press, Vol. 4, 1985, páginas, 165-322; Skolnik, P et al., *GABA and Benzodiazepine Receptor - GABA e receptores de benzodiazepinas*, Squires R., Editores, 1987, páginas 99-102 e referências aí citadas).

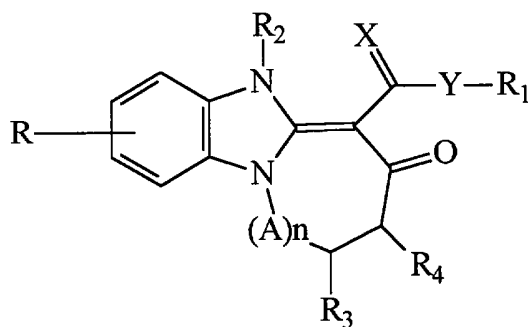
As benzodiazepinas são uma classe de compostos que se ligam aos locais receptores de BZD com uma elevada afinidade. A maioria das drogas utilizadas são ligandos do tipo agonistas em relação ao receptor. Estes compostos são geralmente utilizados pelos seus efeitos anticonvulsivos, ansiolíticos, sedativos e relaxantes musculares. Os antagonistas dos locais de ligação de BZD são utilizados para o tratamento de sobredose ("overdose") de droga de benzodiazepina e agonistas inversos são utilizados para o tratamento de alcoolismo.

A presente invenção refere-se a novas composições baseadas em derivados de 3-oxo-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxilo e 4-oxo-azepino-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxilo. Compostos possuindo semelhanças estruturais com os compostos da presente invenção são descritos em Rida S.M., et al., *J. Het. Chem.*, 1988, 25, 1087; Soliman, F.S.G. et al., *Arch.*

f l A

*Pharm.*, 1984, 317, 951; Volovenko, Y.M., et al., patente da união soviética SU 1027166 (*Chem. Abs.* 99 (25), 212524t); Ohta, S., et al., *Heterocycles* 1991, 32, 1923; Ohta, S. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39, 2787.

A presente invenção refere-se a compostos com a seguinte fórmula I



I

onde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A, n, X e Y significam como estão definidos de acordo com a reivindicação 1. Os compostos de fórmula I são utilizados no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central. Os compostos são ligandos dos locais de ligação de BZD nos receptores A-GABA, e são assim utilizados como relaxantes musculares, hipnóticos/sedativos. Incluindo auxiliares de sono, ansiolíticos, anticonvulsivos/antiepilécticos, anti-inebriantes e antidostos para sobre dosagem de drogas (particularmente para sobredosagem de benzodiazepinas).

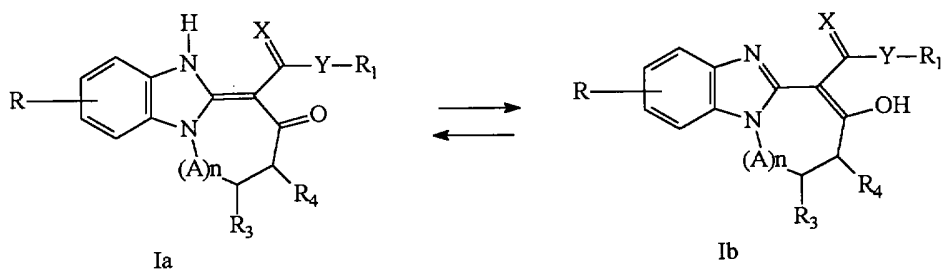
Os grupos alquilo e alcóxilo utilizados aqui, desde que nada for indicado em contrário, são utilizados isoladamente ou como parte de substituintes, incluindo cadeias lineares ou ramificadas. Por exemplo, radicais alquilo incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, 2-metilo-3-butilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, neopentilo, hexilo, 1-metilpentilo, 3-metilpentilo. Radicais alcóxilo incluem éteres de oxigénio

f l A

formados a partir dos grupos alquilo lineares ou ramificados acima descritos. Desde que nada for indicado em contrário, "inferior" quando for utilizado em associação com grupos alquilo e alcóxilo significa um grupo composto por uma cadeia de 1-5 átomos de carbono. Naturalmente se o grupo alquilo ou alcóxilo substituinte for ramificado é necessário que existam pelo menos 3 átomos de carbono.

O termo "arilo" sempre que utilizado isoladamente ou em combinação com outros termos indica fenilo ou naftilo. O termo "aralquilo" significa um radical contendo um grupo alquilo inferior substituído com um grupo arilo. Relativamente aos substituintes, o termo independentemente significa que, sempre que for possível mais que um substituinte, esses substituintes podem ser o mesmo ou os substituintes podem ser diferentes entre si.

A definição da fórmula I de acordo com a especificação dada e de acordo com as reivindicações inclui possíveis isómeros, como tautómeros e rotâmeros. As fórmulas Ia e Ib (abaixo) ilustram esta afirmação.



Contudo, a definição da fórmula I não inclui qualquer dos seguintes compostos: 1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-trifluorometilfenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde X significa O, Y significa NH, R significa H, n=0, R<sub>1</sub> significa 2-trifluorometilfenilo, R<sub>2</sub> significa H, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H; 8-cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-(4-piridilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-

-carboxamida; isto é, onde X significa O, Y significa NH, R significa 8-Cl, n=0, R<sub>1</sub> significa piridino-4-ilo, R<sub>2</sub> significa H, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H; N-(4-(dimetilamino)-fenilo)-8-cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde X significa O, Y significa NH, R significa 8-Cl, n=0, R<sub>1</sub> significa 4-dimetilaminofenilo, R<sub>2</sub> significa H, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H; e -1,2-di-hidro-N-(2-dimetilamino-4-fluorofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde X significa O, Y significa NH, R significa H, n=0, R<sub>1</sub> significa 2-dimetilamino-4-fluorofenilo, R<sub>2</sub> significa H, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H. As reivindicações não devem incluir estes compostos. Até hoje, nenhum destes compostos revelou exibir actividade biológica nos testes a que foram submetidos.

Exemplos de compostos particularmente preferidos da fórmula I incluem:

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-fenilpirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H, R<sub>1</sub> significa fenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(4-piridilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H, R<sub>1</sub> significa 4-piridilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-N-(4-dimetilaminofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H, R<sub>1</sub> significa 4-dimetilaminofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-N-(2-fluorofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H, R<sub>1</sub> significa 2-fluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(2,4,6-trifluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H, R<sub>1</sub> significa 2,4,6-trifluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

5-Metilo-3-oxo-N-fenilo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H, R<sub>2</sub> significa metilo, R<sub>1</sub> significa fenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

5-Etilo-3-oxo-N-fenilo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H, R<sub>2</sub> significa etilo, R<sub>1</sub> significa fenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(2-Fluorofenilo)-5-metilo-3-oxo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H, R<sub>4</sub> significa hidrogénio, R<sub>2</sub> significa metilo, R<sub>1</sub> significa 2-fluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

5-Etilo-N-(2-fluorofenilo)-3-oxo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam H, R<sub>4</sub> significa hidrogénio, R<sub>2</sub> significa etilo, R<sub>1</sub> significa 2-fluorofenilo Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxi-N-(2-feniletilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub> R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-feniletilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxi-N-(2-tiazolilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub> R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-tiazolilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxi-N-(4-metóxi-fenilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>  
R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-metóxi-fenilo, Y  
significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(4-Clorofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>  
R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-clorofenilo, Y  
significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(3-Clorofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>  
R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 3-clorofenilo, Y  
significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(Ciclo-hexilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>  
R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa ciclo-hexilo, Y  
significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-N-(3,4-dimetóxi-fenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>  
R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 3,4-  
dimetóxi-fenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(4-hidróxi-fenilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>  
R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-hidróxi-fenilo,  
Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(3-piridilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>  
R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 3-piridilo, Y  
significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-7-metóxilo-N-fenilpirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R  
significa 7-metóxilo R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub>  
significa fenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  
n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-7-metóxi-N-(4-metóxifenilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R significa 7-metóxilo R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub>  
significa 4-metóxifenilo, Y significa NH, X significa  
oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(fenilo)-7-trifluorometilo-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R significa 7-trifluorometilo R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam  
hidrogénio, R<sub>1</sub> significa fenilo, Y significa NH, X significa  
oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(3-metóxifenilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 3-  
metóxifenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-piridilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-piridilo, Y  
significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(2-clorofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-clorofenilo,  
Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-metilfenilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-metilfenilo,  
Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

f l A

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(benzilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa benzilo, Y  
significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(5-indolinilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 5-indolinilo,  
Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-N-(3-dimetilaminofenilo)-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 3-  
-dimetilaminofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  
n=0.

N-(2,6-difluorofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2,6-  
-difluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  
n=0.

N-Ciclo-hexilo-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-7-metóxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R significa 7-metóxilo, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio,  
R<sub>1</sub> significa ciclo-hexilo, Y significa NH, X significa  
oxigénio, e n=0.

N-butilo-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa butilo,  
Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(4-pirimidinilo)-pirido-(1,2a)-  
benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>,  
R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa pirimidinilo, Y  
significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-Ciclopropilo-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa  
ciclopropilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(4-bromofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-  
-bromofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-N-(4-fluorofenilo)-3-hidróxipirido-  
-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-  
-fluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-pirimidinilo)-pirido-  
-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-  
-pirimidinilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(2-Aminofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-  
-aminofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(6-indazolilo)-pirido-  
-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 6-  
-indazolilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(1,2,4-triazino-3-ilo)-pirido-  
-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 1,2,4-  
-triazino-3-ilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(5-indazolilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 5-  
-indazolilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(7-Benzofuranilo)-1,2-Di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 7-  
-benzofuranilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

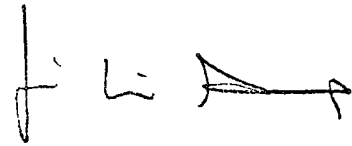
1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(4-pirimidilmetilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-  
-pirimidilmetilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  
n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(3-metiltiopiridino-4-ilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-  
-metiltiopiridino-4-ilo, Y significa NH, X significa  
oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(3-metilisoxazolo-5-ilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 3-  
metilisoxazolo-5-ilo, Y significa NH, X significa oxigénio,  
e n=0.

N-(2-Cloropiridino-3-ilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-  
-cloropiridino-3-ilo, Y significa NH, X significa oxigénio,  
e n=0.

N-(4-Di-etilaminofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-di-



-etilaminofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(6-Benzotiazolilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 6-benzotiazolilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

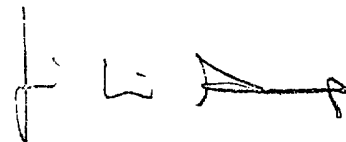
N-(3-Cloropiridino-4-ilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 3-cloropiridino-4-ilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

7-Cloro-1,2-di-hidro-N-(4-dimetilaminofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 7-cloro, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-dimetilaminofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

7-Cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-fenilpirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 7-cloro, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa fenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

7-Cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-4-piridilopirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 7-cloro, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-piridilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-Ciclobutilo-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa ciclobutilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.



N-(2-Fluoro-4-dimetilaminofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-fluoro-4-dimetilaminofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-6-metilo-N-4-piridilpirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 6-metilo, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-piridilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-6-metilo-N-fenilpirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 6-metilo, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa fenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(4-Carboxamidofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-carboxamidofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(pentafluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa pentafluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(2,4-Difluorofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2,4-difluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

f l A

1,2-Di-hidro-N-(2-fluorofenilo)-3-hidróxilo-6-metilpirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 6 metilo, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-fluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

Fenilo-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxilato; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa fenilo, Y significa oxigénio, X significa oxigénio, e n=0.

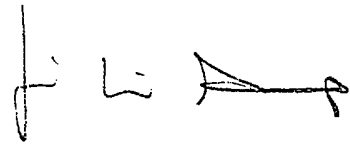
Fenilo-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxitiolato, isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa fenilo, Y significa enxofre, X significa oxigénio, e n=0.

N-(4-Dimetilaminofenilo)-5-etilo-3-oxo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa etilo, R<sub>1</sub> significa 4-dimetilaminofenilo Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(4-Dimetilaminofenilo)-5-metilo-3-oxo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa metilo, R<sub>1</sub> significa 4-dimetilaminofenilo Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

5-Metilo-3-oxo-N-(4-piridilo)-1,2,3,5-tetra-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa metilo, R<sub>1</sub> significa 4-piridilo Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

5-Benzilo-3-oxo-N-fenilo-1,2,3,5-tetra-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa



benzilo,  $R_1$  significa fenilo Y significa NH, X significa oxigénio, e  $n=0$ .

5-Benzilo-N-(2-fluorofenilo)-3-oxo-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde  
na fórmula I  $R$ ,  $R_3$  e  $R_4$  significam hidrogénio,  $R_2$  significa  
benzilo,  $R_1$  significa 2-fluorofenilo Y significa NH, X  
significa oxigénio, e  $n=0$ .

5-Benzilo-N-(2,4-difluorofenilo)-3-oxo-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde  
na fórmula I  $R$ ,  $R_3$  e  $R_4$  significam hidrogénio,  $R_2$  significa  
benzilo,  $R_1$  significa 2,4-difluorofenilo Y significa NH, X  
significa oxigénio, e  $n=0$ .

N-(2-Fluorofenilo)-3-oxo-5-propilo-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde  
na fórmula I  $R$ ,  $R_3$  e  $R_4$  significam hidrogénio,  $R_2$  significa  
propilo,  $R_1$  significa 2-fluorofenilo Y significa NH, X  
significa oxigénio, e  $n=0$ .

N-(2,4-Difluorofenilo)-3-oxo-5-propilo-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde  
na fórmula I  $R$ ,  $R_3$  e  $R_4$  significam hidrogénio,  $R_2$  significa  
benzilo,  $R_1$  significa 2,4-difluorofenilo Y significa NH, X  
significa oxigénio, e  $n=0$ .

3-Hidróxilo-N-fenilpirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida;  
isto é, onde na fórmula I  $R$  e  $R_2$  significam hidrogénio,  $R_3$  e  
 $R_4$  significam uma ligação dupla,  $R_1$  fenilo Y significa NH, X  
significa oxigénio, e  $n=0$ .

N-(2-Fluorofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-  
carboxamida; isto é, onde na fórmula I  $R$  e  $R_2$  significam  
hidrogénio,  $R_3$  e  $R_4$  significam uma ligação dupla,  $R_1$  significa  
2-fluorofenilo Y significa NH, X significa oxigénio, e  $n=0$ .

f l A

N-(2,6-Difluorofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R e R<sub>2</sub> significam hidrogénio, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam uma ligação dupla, R<sub>1</sub> significa 2,6-difluorofenilo Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

5-Metilo-3-oxo-N-fenilo-3,5-di-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa hidrogénio, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam uma ligação dupla, R<sub>2</sub> significa metilo e R<sub>1</sub> significa fenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

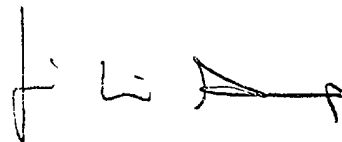
1,2-Di-hidro-N-(3-fluoropiridino-4-ilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 3-fluoropiridino-4-ilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-N-(2,5-difluorofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2,5-difluoropiridino-4-ilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-imidazolilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-imidazolilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-metilpiridino-4-ilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 3-metilpiridino-4-ilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-metilpirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula



I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa metilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-N-(2-bromo-4,6-difluorofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-bromo-4,6-difluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

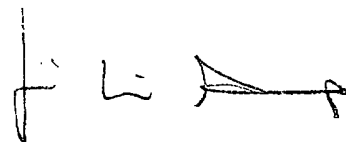
1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(1-metiletilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 1-metiletilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

7-Cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-(2,4,6-trifluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 7-cloro, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2,4,6-trifluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-7-fluoro-3-hidróxilo-N-(4-piridilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R signifa fluoro, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-piridilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-7-fluoro-3-hidróxilo-N-(2,4,6-trifluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R signifa fluoro, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2,4,6-trifluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-7-fluoro-3-hidróxilo-N-(2-fluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R signifa fluoro, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-fluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.



1,2-Di-hidro-N-(2,6-difluorofenilo)-7-fluoro-3-hidrópirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 7-fluoro  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  significam hidrogénio,  $R_1$  significa 2,6-difluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  $n=0$ .

1,2-Di-hidro-7-fluoro-3-hidróxilo-N-(3-fluoropridino-4-ilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 7-fluoro  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  significam hidrogénio,  $R_1$  significa 3-fluoropridino-4-ilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  $n=0$ .

1,2-Di-hidro-N-(2,4-difluorofenilo)-7-fluoro-3-hidrópirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 7-fluoro  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  significam hidrogénio,  $R_1$  significa 2,4-difluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  $n=0$ .

1,2-Di-hidro-N-(2,6-diclorofenilo)-7-fluoro-3-hidrópirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 7-fluoro  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  significam hidrogénio,  $R_1$  significa 2,6-diclorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  $n=0$ .

7-Cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-fluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 7-cloro,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  significam hidrogénio,  $R_1$  significa 2-fluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  $n=0$ .

7-Cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-(2,6-difluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R significa 7-cloro,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  significam hidrogénio,  $R_1$  significa 2,6-difluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  $n=0$ .

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(4-(2-dimetilaminoetilo)-fenilo)-  
-pirido-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na  
fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-  
-(2-dimetilaminoetilo)-fenilo, Y significa NH, X significa  
oxigénio, e n=0.

1,2-Di-hidro-N-(2-fluoropiridino-3-ilo)-3-hidróxipirido-  
(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I  
R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-  
-fluoropiridino-3-ilo, Y significa NH, X significa oxigénio,  
e n=0.

2,5-Dimetilo-3-oxo-N-(2-fluorofenilo)-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde  
na fórmula I R e R<sub>3</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> e R<sub>4</sub> significam  
metilo, R<sub>1</sub> significa 2-fluorofenilo, Y significa NH, X  
significa oxigénio, e n=0.

5-Etilo-3-oxo-N-(4-piridilo)-1,2,3,5-tetra-hidropirido-  
-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa etilo, R<sub>1</sub>  
significa 4-piridilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  
n=0.

2,5-Dimetilo-3-oxo-N-fenilo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-  
-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa metilo, R<sub>1</sub>  
significa fenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e  
n=0.

5-Metilo-3-oxo-N-(2,4,6-trifluorofenilo)-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido-(1,2<sub>a</sub>)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde  
na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa  
metilo, R<sub>1</sub> significa 2,4,6-trifluorofenilo, Y significa NH, X  
significa oxigénio, e n=0.

f l A

5-Propilo-3-oxo-N-fenilo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa n-propilo, R<sub>1</sub> significa fenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

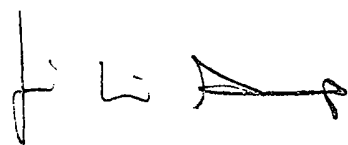
5-Propilo-3-oxo-N-(2,4,6-trifluorofenilo)-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa n-propilo, R<sub>1</sub> significa 2,4,6-trifluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=0.

N-(2-Fluorofenilo)-6-metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa metilo, R<sub>1</sub> significa 2-fluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=1 e A significa metileno.

6-Benzilo-N-(2-fluorofenilo)-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa benzilo, R<sub>1</sub> significa 2-fluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=1 e A significa metileno.

6-Benzilo-N-(4-piridilo)-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa benzilo, R<sub>1</sub> significa 4-piridilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=1 e A significa metileno.

N-(2-Fluorofenilo)-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida; isto é, onde na fórmula I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2-fluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=1 e A significa metileno.



4-Oxo-N-fenilo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-  
-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa fenilo, Y  
significa NH, X significa oxigénio, e n=1 e A significa  
metileno.

N-(2,4-difluorofenilo)-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-  
-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 2,4-  
-difluorofenilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=1  
e A significa metileno.

4-Oxo-N-(4-piridilo)-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-  
-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida; isto é, onde na fórmula  
I R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>1</sub> significa 4-  
piridilo, Y significa NH, X significa oxigénio, e n=1 e A  
significa metileno.

6-Metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-N-(2,4,6-trifluorofenilo)-  
-6H-azepino-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida; isto é, onde  
na fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa  
metilo, R<sub>1</sub> significa 2,4,6-trifluorofenilo, Y significa NH, X  
significa oxigénio, e n=1 e A significa metileno.

Quando os compostos contêm um fragmento básico, podem  
ser preparados sais de adição ácidos podendo ser escolhidos  
de entre o conjunto formado por clorídrico, bromídrico,  
iodídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico,  
acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, oxálico,  
malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico,  
cítrico, benzóico, cinâmico, mandélico, metanossulfónico, p-  
-toluenossulfónico, ciclo-hexanossulfâmico, salicílico, 2-  
-fenóxibenzóico, 2-acetóxibenzóico, ou sacarina e similares.  
Estes sais são preparados fazendo reagir a base livre dos  
compostos de fórmula I com um ácido e isolando o sal.

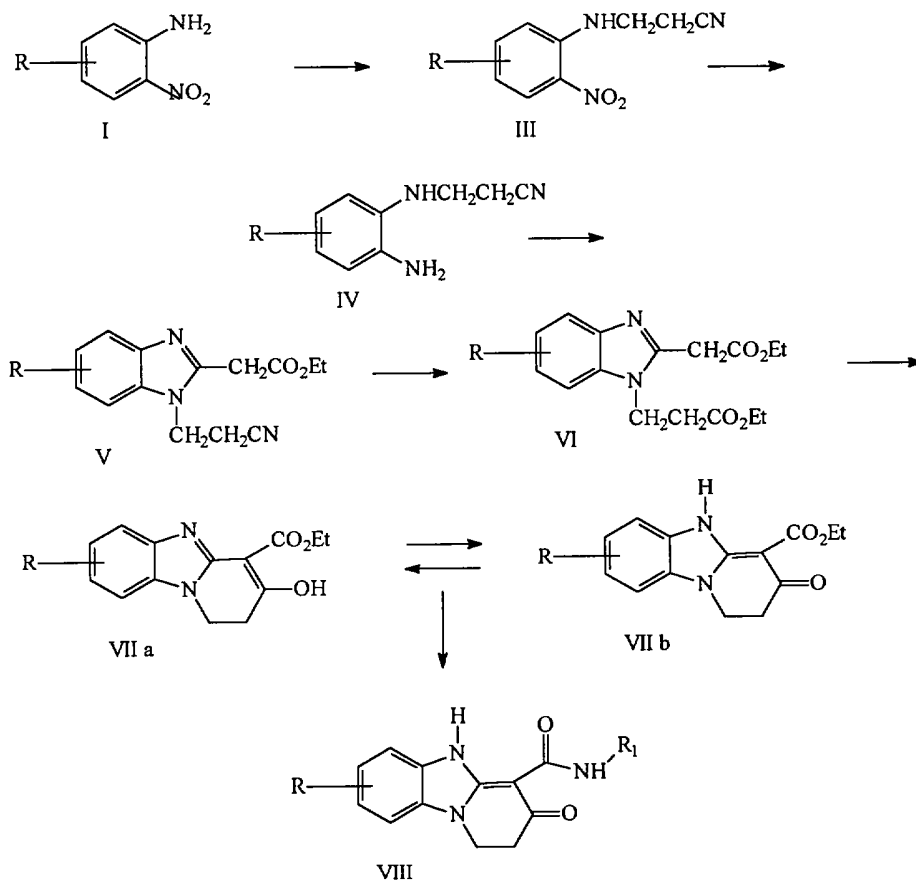
f. l. a.

Compostos de fórmula I podem também ser tratados com uma base para preparar o sal do enolato formado. Estes sais farmacologicamente compatíveis podem incluir, mas não restringindo: sais de metais alcalinos, como sódio ou potássio; sais de amônio; sais de mono-alquilamônio, sais de dialquilamônio; sais de trialquilamônio; sais de tetraalquilamônio.

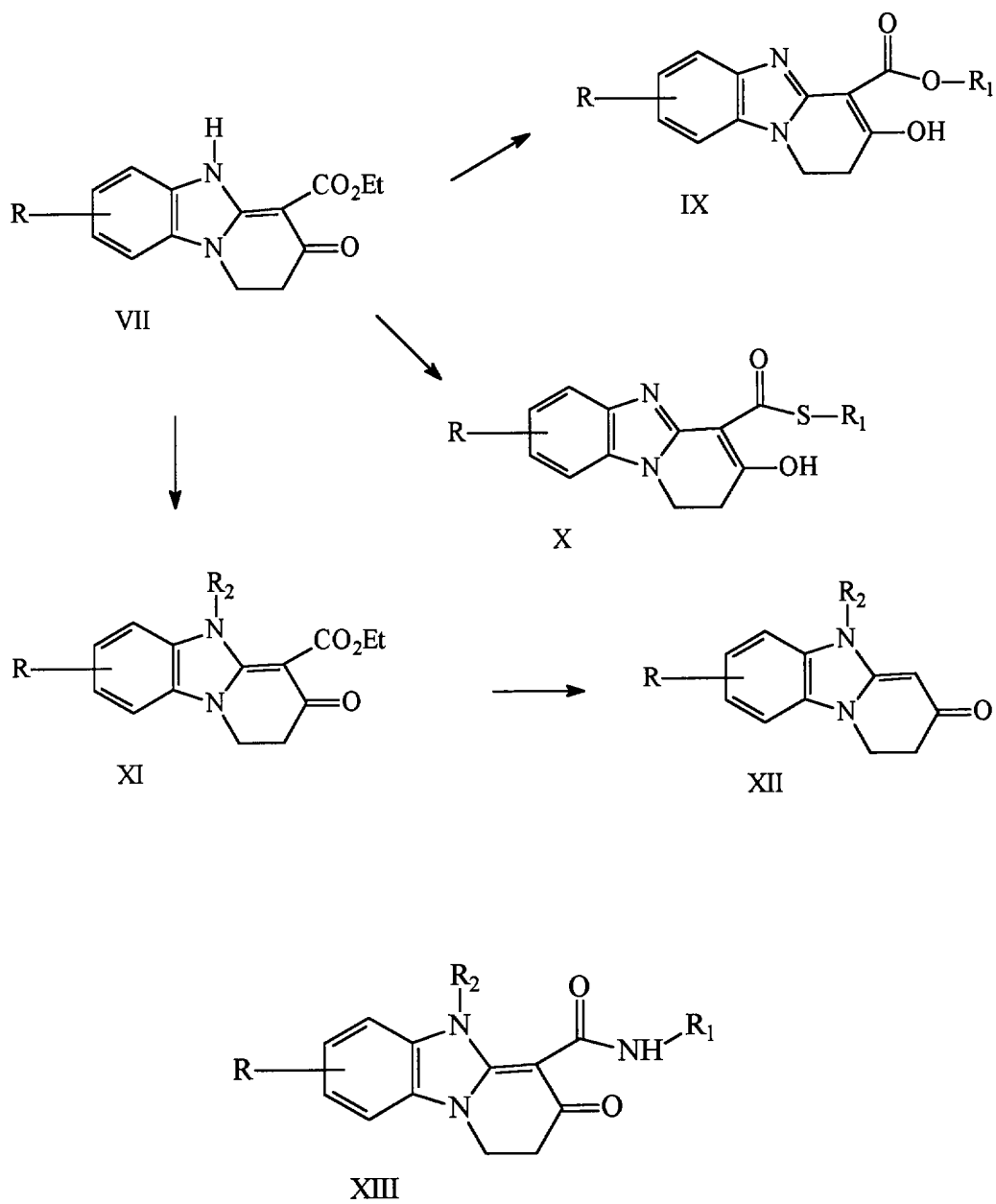
Hidratos e outros solvatos do composto de fórmula I podem também ser incluídos no âmbito da presente invenção e incluídos na definição da fórmula I.

Os compostos de fórmula I são preparados como se ilustra no seguinte esquema:

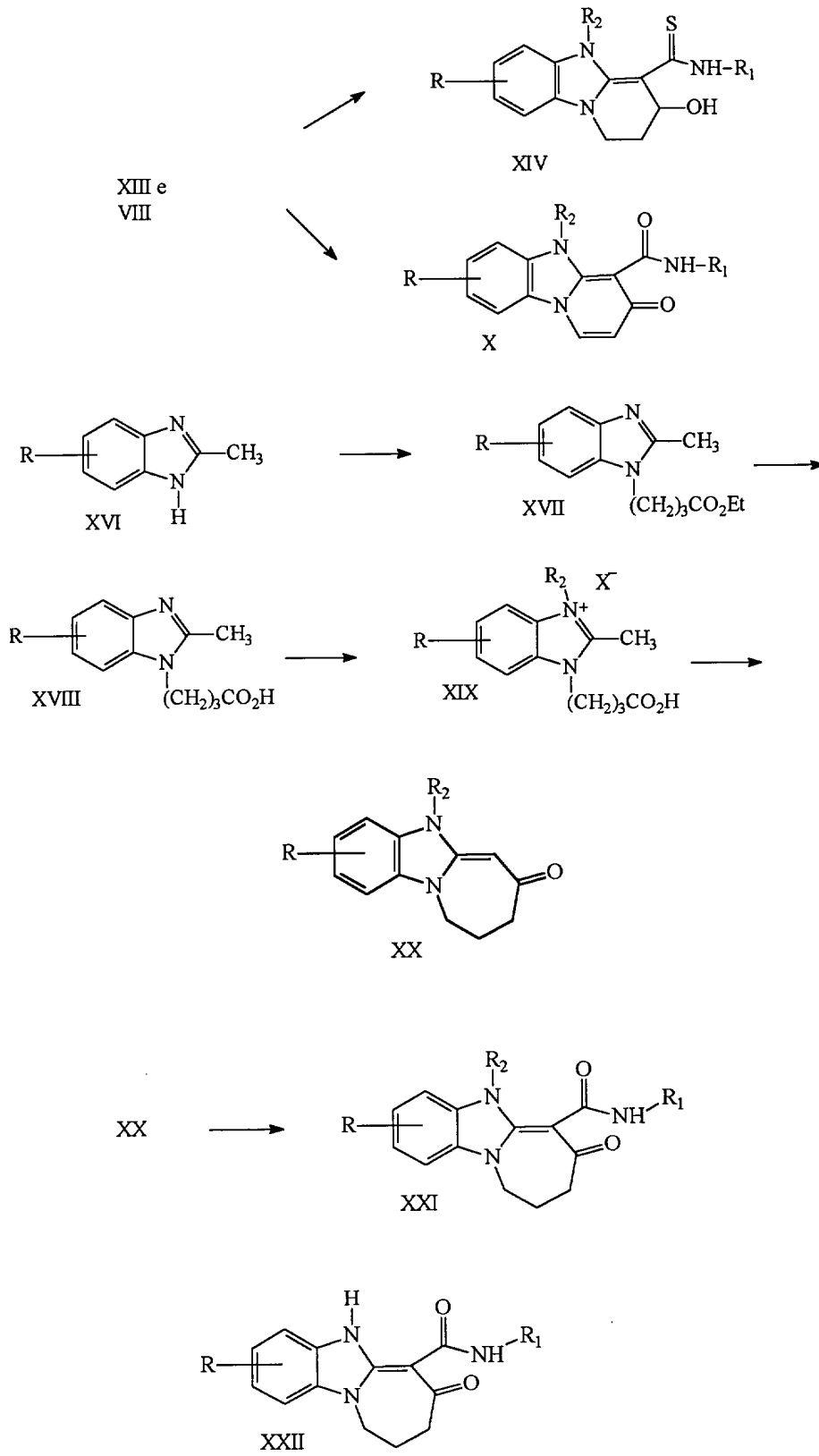
**ESQUEMA**



f. l. a.



f l a



Mais especificamente, o derivado substituído de nitro-anilina II, comercialmente disponível (por exemplo; Aldrich Chemical Co.) ou preparado de acordo com métodos padrão conhecidos da especialidade, é tratado com uma mistura de acrilonitrilo e uma base adequada como Triton B (hidróxido de N-benziltrimetilamónio) num solvente apropriado como dioxano à temperatura ambiente durante 1-4 dias para originar o derivado nitrilo desejado III. Alternativamente, acrilonitrilos substituídos podem ser utilizados o que origina compostos I, onde  $R_3$  e  $R_4$  são os correspondentes substituintes. O grupo nitrilo do derivado nitrilo III é reduzido para originar um derivado amino IV por tratamento do referido derivado com um catalisador de redução adequado como Pd/C num solvente adequado como acetato de etilo sob atmosfera de hidrogénio a cerca de 50-80 psig durante cerca de 3-12 horas.

O derivado benzimidazolo V é preparado por aquecimento do derivado amino IV com etóxicarbonilacetamido . HCl num solvente adequado como EtOH durante cerca de 4-24 horas. O tratamento do referido derivado de benzimidazolo com um ácido anidro como HCl (g) num solvente apropriado como EtOH sob refluxo durante 4-24 horas origina o derivado di-éster VI. O di-éster é tratado com uma base adequada como etóxido de sódio num solvente apropriado como EtOH durante cerca de 12-24 horas à temperatura ambiente seguida de tratamento com HCl etanólico para originar piridobenzimidazolo VII (ilustrado na forma tautomérica enólica e cetónica VIIa e VIIb). Alternativamente quando  $R = \text{hidrogénio}$ , o derivado piridobenzimidazolo VII é preparado utilizando o método de Ohta, S. et al., *Heterocycles* 1991, 32(10), 1923-1931.

O derivado piridobenzimidazolo VII é aquecido a refluxo com um derivado amino substituído adequado (comercialmente disponível ou preparado de acordo com métodos conhecidos da especialidade; por exemplo, ver Turner, J. *Journal of Organic Chemistry*, 1983, 48, 3401-3408) num solvente adequado como

f l A

xileno durante cerca de 1-24 horas para originar o derivado VIII desejado pirido-(1,2-a)-benzimidazolo (que também possui as formas de cetamida e enolamida, sendo apenas mostrada uma das formas).

Alternativamente o derivado de piridobenzimidazolo VII é aquecido a refluxo com um fenol ou tiofenol substituído adequado durante cerca de 4-24 horas para originar os correspondentes derivados carboxilato e tiocarboxilato, IX e X.

O derivado alquilado de piridobenzimidazolo XI é preparado por tratamento do derivado de piridibenzimidazolo VII com um agente alquilante adequado como iodeto de etilo e uma base adequada como hidreto de sódio num solvente adequado como DMF a cerca de 0°C à temperatura ambiente durante cerca de 1-24 horas. A hidrólise catalisada por base e descarboxilação (em etanol sob refluxo) do derivado alquilado XI origina o derivado cetónico XII. O tratamento do derivado cetónico com um electrófilo como isocianato de 2-fluorofenilo à temperatura ambiente durante cerca de 2-24 horas origina o correspondente derivado cetamida XIII.

O derivado tio-amida XIV é preparado por aquecimento dos correspondentes derivados ceto-amidas XIII ou VIII com uma fonte de enxofre adequada como o reagente de Lawesson's (*Tetrahedron*, 1979, 35, 2433) num solvente adequado como tolueno a cerca de 80°C em refluxo durante cerca de 2-6 horas.

Alternativamente os derivados cetamidas XIII ou VIII são tratados com um agente oxidante como MnO<sub>2</sub> ou DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) da temperatura ambiente à temperatura de refluxo durante cerca de 5-24 horas para originar o correspondente derivado oxidado XV.

f. l. A

Os derivados cetônicos XX podem ser preparados de acordo com o método de M. Okamoto (Patente japonesa 61 (1986) - 190,742). Assim, o tratamento de um derivado adequado de um 2-metilbenzimidazolo substituído com 4-bromobutirato de etilo e uma base adequada como hidreto de sódio, num solvente adequado como THF a cerca de 0°C durante cerca de 1-4 horas origina o derivado éster desejado XVII. Alternativamente, a utilização de um 4-bromobutirato de etilo substituído na posição 4-, origina o composto onde "A" é um metino substituído. O derivado éster pode ser hidrolisado com uma base adequada como hidróxido de sódio num solvente apropriado como EtOH seguido de HCl aquoso para originar o derivado ácido XVIII.

O derivado ácido XVIII é tratado com um agente alquilante como iodeto de metilo a cerca de 60°C até refluxo num solvente apropriado durante cerca de 30 minutos durante cerca de 2 horas para originar o derivado quartenário alquilado halogenado XIX. O tratamento deste derivado com carbonilo di-imidazolo seguido de trietilamina desde temperatura ambiente até 70°C num solvente adequado como acetonitrilo origina o derivado azepinobenzimidazolo substituído na posição 6- XX. Alternativamente, quando R<sub>2</sub> = benzilo o derivado azepinobenzimidazolo substituído na posição 6- XX, é preparado utilizando o método de Ohta S., et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, 38(2), 301-306.

O derivado azepinobenzimidazolo substituído na posição 6- XX, é tratado com um electrófilo adequado como isocianato de 2-fluorofenilo à temperatura ambiente durante cerca de 2-24 horas para originar o correspondente derivado amido XXI (Ohta, S., et al., *Chem. Phar. Bull.*, 1991, 39(11), 2787-2792).

Para se obter o derivado amido não substituído XXII trata-se o correspondente derivado amido substituído por benzilo na posição 6- XXI, com um catalisador adequado como

hidróxido de paládio num solvente apropriado como EtOH numa atmosfera de hidrogénio durante 24-48 horas.

Os compostos da presente invenção foram testados relativamente à afinidade para os locais da benzodiazepina no receptor A-GABA. Desde que os compostos que se liguem a este receptor possam ser utilizados no tratamento de disfunções do sistema nervoso central, então esses compostos são também testados em ensaios adequados para avaliar a actividade específica. Os resultados de vários ensaios são ilustrados nas Tabelas 1-5. Nem todos os compostos foram testados em cada um dos ensaios. Um vazio a seguir a um composto particular indica que o composto não foi testado naquele ensaio.

#### Ensaio de Ligação do Receptor de Benzodiazepina

Compostos seleccionados, que foram preparados de acordo com os detalhes experimentais referidos nos exemplos seguintes, foram testados relativamente à ligação ao local das benzodiazepinas no receptor A-GABA (Williams, M. et al, *J. Pharm. Exper. Therap.* 1988, 248, 89). Foi testada a capacidade dos compostos da presente invenção na inibição da ligação do flunitrazepam em receptores preparados. Para cada amostra foram incubadas membranas de cerca de 10 mg de tecido em tampão de incubação de  $K_2HPO_4$  (concentração final = 2 mM). A concentração de ligando ( $^3H$ -flunitrazepam) foi de cerca de 3 nM. As amostras foram incubadas 10-20 minutos a 25°C após o qual o material constituído pelas membranas e ligando ligado foi recolhido num filtro de fibra de vidro utilizando filtração por vácuo. O material recolhido foi lavado com uma solução tampão de 10 mM de HEPES, e a radioactividade associada a cada amostra foi medida por espectrometria de cintilação líquida. A ligação da droga em teste ao receptor foi determinada comparando a quantidade de ligando radioactivamente marcado em amostras de controlo relativamente à quantidade de ligando radioactivamente marcado na presença da droga. Dados de concentração-resposta

foram analisados de diferentes formas. O  $IC_{50}$  foi geralmente calculado transformando os dados numa forma logarítmica (log-log), e depois executando uma análise de regressão linear. Este procedimento permite a obtenção do coeficiente angular bem como do valor de  $IC_{50}$ . O valor de  $IC_{50}$ , para todos os compostos testados está ilustrado nas tabelas de 1-5. Um valor de  $IC_{50}$  superior a 10,000 para um determinado composto indica que o composto não foi activo no ensaio. Este ensaio é um ensaio geral e os compostos activos neste ensaio são considerados activos no tratamento de uma ou mais disfunções do sistema nervoso central.

Ensaio de Medida da Supressão da Ansiedade em  
Ratos Adultos Machos

Foi determinada actividade ansiolítica de compostos seleccionados da presente invenção por determinação da capacidade para diminuir (desinibir) o comportamento que tenha sido imposto através de punição (Vogel, J.R., et al., Psychopharmacology 1971, 21, 1). Ratos do sexo masculino foram privados de água durante 48 horas e privados de alimentos durante 24 horas antes de executar o teste. Após as primeiras 24 horas de privação de água, foram colocados na câmara de conflitos para um periodo de treino; onde lhes foi permitido consumir 200 vezes água, sem punição, de um recipiente contendo água. A experiência foi executada no dia seguinte. Nos tempos esperados de pico de actividade, os animais foram colocados na câmara sendo-lhes permitido o acesso a água. Se não bebessem, a experiência terminava em 5 minutos e os animais eram avaliados relativamente a sinais de depressão do sistema nervoso central. O primeiro acto de beber iniciava uma sessão de teste de 3 minutos. Subsequentemente, cada 20º acto de beber era punido com um choque de 0,2 s, executado através do tubo para beber de aço. Animais de controlo tratados veicularmente geralmente são capazes de aceitar um número de 3-8 choques por sessão teste. Animais tratados com a droga ansiolítica activa

toleram significativamente mais choques que os animais de controlo. O teste somatório de Wilcoxon (teste-U de Mann-Whitney) foi utilizado para testar um aumento ( $p < 0,05$ ) no número médio de choques em grupos tratados com a droga, comparado com um grupo tratado veicularmente. O ensaio biológico é considerado válido se forem detectados os efeitos de um determinado ansiolítico conhecido (controlo positivo), dentro da mesma experiência. Um composto é considerado activo se existir uma diferença significativa no número de choques tolerado entre o grupo tratado com a droga e o grupo de controlo. A dose mínima efectiva (DME) para compostos activos da presente invenção estão ilustrados na tabelas de 1-5. A MED foi definida como a dose mínima da droga de tratamento por análise do teste somatório de Wilcoxon (SAS; sistema de análise estatístico, versão 5.16 - Statistical Analysis System). Se o valor de DME for superior a 10, então não foi determinada uma dose activa do composto em teste.

Ensaio para Determinar a Supressão de Convulsões Induzidas por Metrazol em Ratos e Ratos Pequenos Adultos Machos

Compostos seleccionados da presente invenção foram testados relativamente à sua capacidade em reduzir convulsões induzidas por metrazol em ratos (Swinyard, E.A., J. Am. Pharm. Assoc. 1949, 38, 201). Ratos machos CD<sub>1</sub>, foram submetidos a jejum durante pelo menos 16 horas, e divididos em grupos iguais, tendo-lhes sido administados compostos teste ou veiculares por via parenteral. Não foi permitida água excepto durante o período de observação. No tempo correspondente ao suspeitado pico de actividade, foi avaliada a actividade anti-pentilenotetrazol (anti-metrazol) através de administração subcutânea de dose de CD<sub>90</sub> de metrazol (a dose de metrazol foi determinada das curvas de resposta-dose que produzem convulsões clónicas em 90% dos animais que receberam o correspondente veículo para esta experiência). Metrazol foi dissolvido numa solução de 0,9% de cloreto de

f L A

sódio, e o seu volume de dose foi de 10 mL/kg. Os animais foram colocados individualmente sobre observação de convulsões clónicas, convulsões tónicas e morte por um periodo de 30 minutos. Compostos teste que bloqueiem o componente de acesso clónico da convulsão em pelo menos 50% dos animais foram considerados activos. O ensaio biológico foi considerado válido se forem detectados os efeitos de um anticonvulsivo conhecido (controlo positivo), dentro da mesma experiência. A actividade foi referida como a percentagem de redução das convulsões clónicas do grupo veicular. Os valores de ED<sub>50</sub> dos compostos activos foram calculados pelo método integral (Finney, D.J., 1971, Probit Analysis, London: Cambridge University Press) e estão ilustrados nas tabelas de 1 a 5. Um valor de ED<sub>50</sub> superior a 30 indica que a dose activa para o composto em teste não foi determinada. Compostos activos neste ensaio são considerados agentes anticonvulsivos/anti-epilépticos activos.

#### Teste da Rede Horizontal para Coordenação Motora

Alguns dos compostos da presente invenção foram testados relativamente à sua capacidade para actuarem como agentes gerais do sistema nervoso central e particularmente como relaxantes dos músculos esqueléticos e como hipnóticos/sedativos (Coughenour, L.L. et al., *Pharm. Biochem. Behav.* 1977, 6, 351). Ratos machos CD<sub>1</sub>, submetidos a jejum durante pelo menos 16 horas, tendo-lhe sido permitido beber água excepto durante o tempo de observação, foram colocados numa rede horizontal (tamanho de poro ¼", diâmetro do arame aproximadamente 1,0 mm). A rede foi invertida e o rato que com sucesso subisse para o topo da rede dentro de 1 minuto foi seleccionado para o teste. Os ratos seleccionados foram pesados e divididos em grupos iguais. Compostos teste ou veiculares foram administrados a estes ratos por via parenteral. Num determinado intervalo (ou intervalos) depois da administração, os animais foram testados relativamente à sua capacidade para subir ao topo da rede invertida (passaram

o teste). A actividade é referida como a percentagem de redução no número de animais que passam no teste em cada grupo de tratamento relativamente ao grupo correspondente tratado veicularmente. Redução da percentagem =  $100 \times \frac{[\text{percentagem dos que passam no grupo veicular}] - [\text{percentagem dos que passam no grupo teste}]}{\text{percentagem dos que passam no grupo veicular}}$ . Compostos teste que produzam 50% ou mais de redução no número de sucessos no teste são considerados activos. Os valores de ED<sub>50</sub> dos compostos activos foram calculados pelo método integral (Finney, D.J., 1971, Probit Analysis, London: Cambridge University Press) e estão ilustrados nas tabelas de 1 a 5. Valores de ED<sub>50</sub> superiores a 300 indicam que não foi determinada uma dose activa de composto em teste.

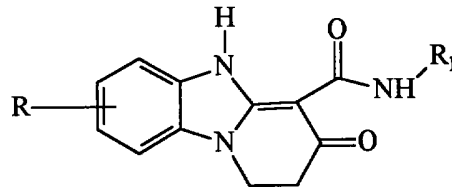
#### Teste da Rede Horizontal para Determinar Antagonismo a Benzodiazepina

Alguns compostos da presente invenção foram testados relativamente à sua capacidade para antagonizar a propriedade de descoordenação locomotora do clordiazepóxido. Ratos machos CD<sub>1</sub>, submetidos a jejum durante pelo menos 16 horas, tendo-lhe sido permitido beber água excepto durante o tempo de observação, foram colocados numa rede horizontal (tamanho de poro  $\frac{1}{4}$ ", diâmetro do arame aproximadamente 1,0 mm). A rede foi invertida e o rato que com sucesso subisse para o topo da rede dentro de 1 minuto foi seleccionado para o teste. Os ratos seleccionados foram pesados e divididos em grupos iguais. Compostos teste ou veiculares foram administrados a estes ratos por via parenteral ao mesmo tempo que clordiazepóxido (28 mg/kg). Num determinado intervalo (ou intervalos) depois da administração, os animais foram testados relativamente à sua capacidade para subir ao topo da rede invertida (passaram o teste). A actividade é referida como a percentagem antagonismo do número animais que falha no teste em cada grupo de tratamento relativamente ao grupo

f. l. A

correspondente tratado com clordiazepóxido. Percentagem de Antagonismo =  $100 \times \frac{[\text{percentagem dos que falham no grupo clordiazepóxido}] - [\text{percentagem dos que falham no grupo teste}]}{\text{percentagem dos que falham no grupo clordiazepóxido}}$ . Uma vez que estas doses de clordiazepóxido geralmente bloqueiam a capacidade de todos os animais passarem o teste, compostos que permitam o desbloqueamento em qualquer proporção dos animais teste, são considerados activos. Os valores de percentagem de antagonismo para os compostos da presente invenção que foram testados são os seguintes: CP 113=0, CP 53=0, CP 59=0, CP 102=0, CP 11=17, CP 7=17, CP 8=17, CP 9=30, CP 10=30, CP 11=92, CP 12=92, CO 13=100. Compostos possuindo valores superiores a 0 são considerados activos, como agentes para o tratamento de sobredose de drogas, especialmente sobredose de benzodiazepina.

Tabela 1



CP #	R <sub>1</sub>	R	IC <sub>50</sub> (nM)	Conflito (ip) MED (mg/kg)	Metrazol (ip) ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Rede horizontal ED <sub>50</sub> (mg/kg)
1	Ph	H	9,1	10	3	
2	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	280	>10	10-30	
3	2-Tiazolo	H	43	10	30	
4	4-MeOPh	H	41	10	3	

f l a

CP #	R <sub>1</sub>	R	IC <sub>50</sub> (nM)	Conflito (ip) MED (mg/kg)	Metrazol (ip) ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Rede horizontal ED <sub>50</sub> (mg/kg)
5	4-ClPh	H	620	1	5	
6	3-ClPh	H	120	>10	>30	
7	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	140	10	10	
8	3,4-(MeO) <sub>2</sub> Ph	H	32	>10	>30	
9	4-NO <sub>2</sub> Ph	H	>10,000	>10	>300	300
10	4-HOPh	H	46	10	>30	
11	3-piridilo	H	51	10	5	
12	Ph	7-OMe	40	>10	3	
13	4-MeOPh	7-OMe	210	>10	10-30	
14	2,6-Cl <sub>2</sub> Ph	H	320	>10	30	
15	3-(CF <sub>3</sub> )Ph	H	300	>10	>10	
16	Ph	7-CF <sub>3</sub>	960			
17	4-(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )Ph	H	>10,000		>10	300
18	4-NH <sub>2</sub> Ph	H	13,000	>10	3	
19	2,6-Me <sub>2</sub> Ph	H	7700	>10	>30	300
20	2-FPh	H	1,7	1	0,1	
21	3-MeOPh	H	26	5	0,3	
22	2-piridilo	H	59	10	10	
23	4-MeSPh	H	400	>10	10	
24	4-Me <sub>2</sub> NPh	H	270	3	3	
25	2-CIPh	H	12	10	1	
26	2-MeOPh	H	990	>10	>10	
27	4-(EtO <sub>2</sub> C)Ph	H	>10,000	<10	>30	
28	4-(EtO <sub>2</sub> C)Ph	H	>10,000	10	>30	
29	H	H	2400	10	>3	
30	5-indolilo	H	530	>10	>30	
31	2-MePh	H	230	10	>30	
32	CH <sub>2</sub> Ph	H	38	>10	>30	
33	5-indolinilo	H	54	10	>30	
34	3-Me <sub>2</sub> NPh	H	37	>10	4	
35	4-piridilo	H	160	3	2	
36	2,6-F <sub>2</sub> Ph	H	2,8	0,1	1	

f l a

CP #	R <sub>1</sub>	R	IC <sub>50</sub> (nM)	Conflito (ip) MED (mg/kg)	Metrazol (ip) ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Rede horizontal ED <sub>50</sub> (mg/kg)
37	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	7-OMe	800	10	10	
38	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	54	>10	>10	
39	4-pirimidinilo	H	480	10	>10	
40	2-MeSPh	H	720	>10	>10	
41	6-quinolinilo	H	130	>10	>30	
42	1,2,4- -triazolo-4- ilo	H	2700	>10	>10	300
43	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	16	>10	>10	
44	4-BrPh	H	130	>10	3	
45	4-FPh	H	430	10	>30	
46	2-pirimidinilo	H	54	10	3	
47	2-NH <sub>2</sub> -Ph	H	50	10	3	
48	6-indazolilo	H	350	10	>30	
49	3-(1,2,4- -triazinilo)	H	54	>10	10	
50	5-indazolilo	H	96	10	>10	
51	7- -benzofuranilo	H	120	10	>10	
52	4-(2-Cl- piridilo)	H	1400	>10	>10	
53	2-(1,3,5- triazinilo)	H	110	>10	>10	
54	4-CNPh	H	13,000	<10	>10	
55	4-(tetra-F- piridilo)	H	350	>10	>10	
56	4-(N-Me- piridilo)	H	6300	>10	>10	100
57	4-piridilo	7-OMe	500	>10	>10	
58	4-piperidinilo	H	>10,000	>10	>10	100
59	CH <sub>2</sub> (4-piridilo)	H	65	>10	>10	
60	4-morfolinilo	H	3000	<10	>10	

f L A

CP #	R <sub>1</sub>	R	IC <sub>50</sub> (nM)	Conflito (ip) MED (mg/kg)	Metrazol (ip) ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Rede horizontal ED <sub>50</sub> (mg/kg)
61	4-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Ph	H	10,000	10	>10	
62	CH <sub>2</sub> (3-piridilo)	H	155	>10	>10	
63	2-pirazinilo	H	360	>10	>10	
64	5-Me-1,3,4- tiadiazolo-2- ilo	H	1100	>10	>10	
65	5- isoquinolinilo	H	770	>10	10	
66	4-(3-MeS- piridilo)	H	3300	10	10	
67	4-(3,5-Cl <sub>2</sub> -2,6- F <sub>2</sub> piridilo)	H	10,000	10	10	
68	5-(3-Me- isoxazolilo	H	54	>10	>10	
69	2-tiazolilo	H	300	>10	>10	
70	3-(2-Cl- piridilo)	H	68	10	3	
71	4-Et <sub>2</sub> NPh	H	1800	>10	3	
72	6- benzotiazolilo	H	10,000	<10	>10	
73	5- benzotriazolil o	H	160	>10	>10	
74	5-CF <sub>3</sub> - tiadiazolilo	H	10,000	>10	10	
75	4-(3-Cl- piridilo)	H	220	>10	1-10	
76	4-quinaldinilo	H	10,000	>10	10	
77	4-(3-Me- piridilo)	H	7100	>10	>10	
78	2-(3,5- (CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> piridilo	H	>10,000	10	>10	

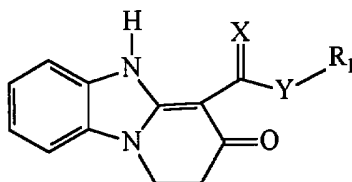
f L A

CP #	R <sub>1</sub>	R	IC <sub>50</sub> (nM)	Conflito (ip) MED (mg/kg)	Metrazol (ip) ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Rede horizontal ED <sub>50</sub> (mg/kg)
79	2-MeS-4-Me <sub>2</sub> N-Ph	H	660	>10	>10	
80	4-Me <sub>2</sub> NPh	7-Cl	220	>10	10	
81	Ph	7-Cl	66	10	<1	
82	4-piridilo	7-Cl	380	>10	3	
83	c-C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	H	30	10	>30	
84	Ph	8-Cl	170	>10	>10	
85	2-Me-4-Me <sub>2</sub> NPh	H	4000	>10	10	
86	2-F-4-Me <sub>2</sub> NPh	H	120		1	
87	2-Me <sub>2</sub> NPh	H	10,000	10	10	
88	4-piridilo	6-Me	390	>10	10	
89	Ph	6-Me	10	>10	1	
90	4-NH <sub>2</sub> COPh	H	110	>10	>10	>10
91	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	H	270	10	1-10	
92	2,4-F <sub>2</sub> Ph	H	10	>10	1	
93	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	H	15	3	1	
94	2-FPh	6-Me	96	<10	1	
95	3-FPh	H	160	>10	>10	>10
96	2,3,4-F <sub>3</sub> Ph	H	1500	>10	>10	
97	4-(3-F- piridilo)	H	53	10	1	>10
98	2,5-F <sub>2</sub> Ph	H	12	>30	>30	
99	2-imidazolo	H	185	>10	>30	
100	4-(2-Me- piridilo)	H	820	>10	>10	
101	2,4,6-Cl <sub>3</sub> Ph	H		>10	>10	
102	Me	H	400	>10	>10	
103	2-Br-4,6-F <sub>2</sub> Ph	H	1200	>10	>10	
104	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	7-Cl	13	10	1	
105	2-Pr	H	46	>10	>10	
106	4-piridilo	7-F	42	3	3	
107	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	7-F	3	0,3	1	
108	2-FPh	7-F	2	10	<1	

f l a

CP #	R <sub>1</sub>	R	IC <sub>50</sub> (nM)	Conflito (ip) MED (mg/kg)	Metrazol (ip) ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Rede horizontal ED <sub>50</sub> (mg/kg)
109	2,6-F <sub>2</sub> Ph	7-F	1,3	3	0,3	
110	4-(3-F- piridilo)	7-F	12			
111	2,4-F <sub>2</sub> Ph	7-F	3,3			
112	2,6-Cl <sub>2</sub> Ph	7-F	100			
113	2-FPh	7-Cl	5	<10	1	
114	2,6-F <sub>2</sub> Ph	7-Cl	6	3	1	
115	4-(2- Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) Ph	H	110	30	>30	
116	3-2-F- piridilo)	H		>10	2	

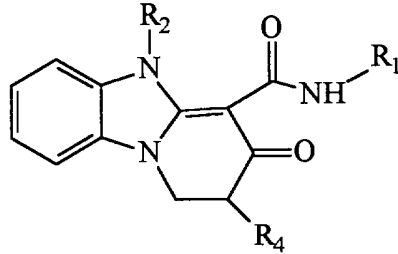
Tabela 2



CP #	R <sub>1</sub>	X	Y	IC <sub>50</sub> (nM)	Conflito (ip) MED (mg/kg)	Antime- trazol (ip) ED <sub>50</sub> (mg/kg)
117	Ph	S	NH	360	>10	>10
118	Ph	O	O	200	>10	3
119	Ph	O	S	29	>10	>30

f l a

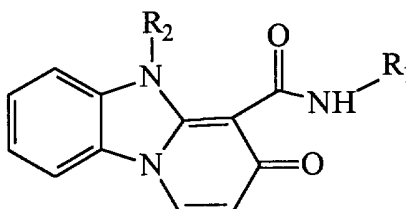
Tabela 3



CP #	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	Conflito MED (mg/kg)	Antime- trazol ED <sub>50</sub> (mg/kg)
120	Ph	Me	H	6	<1	<1
121	Ph	Et	H	<0,1	<1	<1
122	2-FPh	Me	H	<1	0,03	0,03
123	2-FPh	Et	H	2,1	0,3	0,01
124	4-Me <sub>2</sub> NPh	Me	H	29	10	1-3
125	4-Me <sub>2</sub> NPh	Et	H	72	>10	0,3
126	4-piridilo	Me	H	230	<10	3
127	Ph	Bzl	H	12	10	3
128	2-FPh	Bzl	H	88	>10	1
129	2,4-F <sub>2</sub> Ph	Bzl	H	12	>10	1
130	2-FPh	Pr	H	<1,0	<0,3	0,1
131	2,4-F <sub>2</sub> Ph	Pr	H	2,6	<1	0,3
132	2-FPh	Me	Me		<10	1
133	4-piridilo	Et	H	80	3	3
134	Ph	Me	Me	67	>10	3
135	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	Me	H	13	>10	10
136	Ph	Pr	H	2,5	10	1
137	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	Pr	H	<100	>10	1

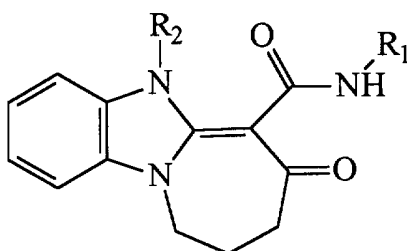
f l A

Tabela 4



CP #	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	Conflito MED (mg/kg)	Antime- Trazol ED <sub>50</sub> (mg/kg)
138	Ph	H	24	1-10	0,5
139	2-FPh	H	0,23	0,1	0,3
140	4-piridilo	H	260	>10	>10
141	2,6-F <sub>2</sub> Ph	H	<1	0,3	<0,1
142	Ph	Me	45	<1	<1

Tabela 5



CP #	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	Conflito MED (mg/kg)	Antime- Trazol ED <sub>50</sub> (mg/kg)
143	Ph	H	104	10	>10
144	Ph	Me	28	>10	>10
145	Ph	Bzl	420	>10	>10
146	2-FPh	H	3,1	10	1-10

f l A

CP #	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	Conflito MED (mg/kg)	Antime- Trazol ED <sub>50</sub> (mg/kg)
147	2-FPh	Me	22	>10	>10
148	2-FPh	Bzl	150	>10	>10
149	4-Me <sub>2</sub> NPh	H	1120	>10	>10
150	4-Me <sub>2</sub> NPh	Me	3100	>10	>10
151	4-Me <sub>2</sub> NPh	Bzl	12400	>10	>10
152	4-piridilo	H	1460	<10	>10
153	4-piridilo	Me	2600	>10	>10
154	4-piridilo	Bzl	6700		>10
155	2,4-F <sub>2</sub> Ph	H	39	>10	10
156	2,4-F <sub>2</sub> Ph	Bzl	330	>10	>10
157	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	Me	53	>10	>10

Para preparar as composições farmacêuticas da presente invenção, um ou mais compostos ou sais destes, utilizados como agentes activos, são intimamente misturados com um agente veicular farmacêutico de acordo com métodos farmacêuticos convencionais de preparação, onde o agente veicular podem possuir uma enorme variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para a administração, isto é, oral, ou parenteral. Na preparação de composições na forma de dosagem oral, pode ser utilizada qualquer forma farmacêutica habitual. Assim, para preparações líquidas orais, como por exemplo, suspensões, elixires e soluções, são adequados agentes veiculares e aditivos que incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes, corantes e similares; para preparações orais sólidas, como por exemplo pós, cápsulas, e comprimidos, são adequados agentes veiculares e aditivos que incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligantes, agentes de desintegração e similares. Devido à sua facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas constituem as formas mais vantajosas de dosagem oral, em que

são utilizados obviamente agentes veiculares sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com revestimentos de açúcar ou revestimentos entéricos através de técnicas padrão. Para dosagens parenterais, o agente veicular possui habitualmente água esterilizada, e outros componentes, por exemplo, podem ser incluídos com o fim de auxiliar a solubilidade ou a conservação. Suspensões injectáveis podem também ser preparadas sendo então adequados agentes veiculares líquidos, agentes de suspensão e similares. As presentes composições farmacêuticas contêm preferencialmente por unidade de dosagem, por exemplo comprimidos, cápsulas, pós, injeção, colher de chá e similar, de cerca de 5 a cerca de 500 mg de agente activo, apesar de poderem ser utilizadas outras unidades de dosagem.

Numa utilização terapêutica no tratamento do sistema nervoso central de mamíferos, os compostos da presente invenção podem ser administrados numa quantidade de cerca de 0,2 a 25 mg/kg por dia. Numa utilização terapêutica como ansiolítico, os compostos da presente invenção podem ser administrados numa quantidade de cerca de 0,2 a 25 mg/kg. Numa utilização terapêutica como anticonvulsante/antiepiléptico, os compostos da presente invenção podem ser administrados numa quantidade de cerca de 0,2 a 25 mg/kg. Numa utilização terapêutica como agente de tratamento de sobredose de benzodiazepina, os compostos da presente invenção podem ser administrados numa quantidade de cerca de 0,2 a 25 mg/kg. Numa utilização terapêutica como sedativo/hipnótico, uma quantidade terapêuticamente efectiva consiste em cerca de 0,2 a 25 mg/kg. Como relaxante muscular podem utilizados cerca de 0,2 a 25 mg/kg por dia dos compostos de acordo com a presente invenção. A determinação da dosagem óptima para uma situação particular, está de acordo com os conhecimentos da especialidade.

#### EXEMPLOS

Os seguintes exemplos descrevem a presente invenção em maior detalhe, pretendendo ilustrar a presente invenção, não a limitando.

As determinações de pontos de fusão foi efectuada através de aparelhos Thomas Hoover ou Meltemp e são valores corrigidos, desde que nada se indique de contrário. Cada composto possui pelo menos dois resultados analíticos (análise elementar, IR,  $^1\text{H}$  RMN-espectrometria de ressonância magnética nuclear de protão, EM- espectrometria de massa "MS"), que estão relacionadas de uma forma consistente com as respectivas estruturas. Os espectros de infra-vermelho (KBr) foram recolhidos de um espectrómetro Nicolet SX 60 FT e estão expressos em centímetros elevados à exponência  $-1$ . Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) para átomos de hidrogénio foram medidos no solvente indicado com trimetilsilano (TMS) como padrão interno num espectrómetro Bruker AM-360 (360 MHz), AM-400 (400 MHz) ou num AT-300 (300 MHz). Os valores são expressos em partes por milhão para campos mais baixos que TMS. A análise elementar foi medida em Atlantic Microlabs (Atlanta, GA), Galbraith (knoxville, Tenn.) ou no laboratório e são expressos em percentagens em peso de cada elemento por massa molecular total. Os espectros de massa (EM-"MS") foram determinados num espectrometro Finnigan 3300 (metano), utilizando técnicas de ionização de desorção química. Todas as colunas de cromatografia preparativa foram utilizadas num aparelho de HPLC - cromatografia líquida de alta eficiência Waters Prep 500A, utilizando os solventes adequados comercialmente disponíveis. Caso não seja referido o contrário, os materiais utilizados nestes exemplos foram obtidos de fornecedores e comercialmente disponíveis ou sintetizados por métodos padrão conhecidos por qualquer especialista na área da síntese química. Os grupos substituintes, que variam entre cada exemplo são hidrogénio, desde que nada se refira em contrário.

#### EXEMPLO 1

#### N-(4-Piridilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2-a)- -benzimidazolo-4-carboxamida (CP #35)

Uma solução de 40% de hidróxido de benziltrimetilamónio em MeOH (50 mL, 0,11 mole) foi adicionada a uma mistura de 2-nitro-anilina (828,3 g, 6 mole) em dioxano (2,5 L) à temperatura ambiente. Adicionou-se acrilonitrilo (1,2 L, 18,2 mole) gota-a-gota à mistura reaccional que foi mantida a uma temperatura de 35-40°C através de um banho de gelo. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e armazenada à temperatura ambiente durante 72 horas. O pH da mistura reaccional foi ajustado a pH 6 por adição de ácido acético glacial e o precipitado laranja resultante foi isolado por filtração e lavado com várias porções de MeOH. O precipitado foi seco sob vácuo a 40°C para originar o desejado derivado nitrilo III na forma de um sólido: ponto de fusão 110-112°C. Pode ser obtido produto adicional concentrando as águas mães e recristalizando o produto bruto em diclorometano e EtOH.

Uma suspensão do derivado nitrilo substituído III (285,4 g, 1,5 mole) e 10% Pd/C (5g) em EtOAc (1,0 mL) foram colocados num frasco de Parr e pressurizados a 50-60 psi durante 3-4 horas. A mistura resultante foi arrefecida à temperatura ambiente (note-se que o calor da reacção surge da própria reacção e não de uma fonte exterior), filtra-se através de celite e concentra-se em vácuo para originar o derivado aminonitrilo IV desejado na forma de um sólido.

Uma solução de cianoacetato de etilo (1 kg, 8,84 mole) em EtOH absoluto (406,6 g, 8,84 mole) foram agitados a 5-10°C sob atmosfera inerte (Ar - inerte) e seca. Borbulhou-se HCl anidro na forma de gás nesta mistura durante 2,5 horas e a mistura resultante foi agitada a 5-10°C durante 5-7 horas e armazenada a 4°C durante 16 horas. O precipitado sólido resultante foi isolado, lavado com várias porções de Et<sub>2</sub>O

f L A

anidro e seco sob vácuo para originar o sal de HCl de etóxicarbonilacetimidato de etilo na forma de um sólido: ponto de fusão 117°C.

Uma mistura do derivado aminonitrilo IV (725,4 g, 4,5 mole), etóxicarbonilacetimidato de etilo (880,5 g, 4,5 mole) em EtOH absoluto (7 L) foram aquecidos a refluxo sob atmosfera de árgon durante 4 horas e deixados em repouso à temperatura ambiente durante 4 dias. O precipitado sólido foi filtrado e lavado com EtOH e diclorometano. Adicionou-se mais diclorometano (4 L) ao filtrado e a solução castanha resultante foi concentrada sob vácuo para originar um resíduo cinzento. O resíduo foi particionado entre diclorometano (6 L) e água (2 L). A fase orgânica foi lavada com porções adicionais de água, seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi recristalizado em isopropanol e os cristais resultantes foram lavados com Et<sub>2</sub>O e secos em vácuo, para originar o benzimidazolo substituído por cianoalquilo V, na forma de um sólido: ponto de fusão 109-111°C.

Foi borbulhado HCl (g) na suspensão do derivado de benzimidazolo substituído por cianoalquilo V (981,4 g, 3,82 mole) e EtOH (11,0 L) a 10-15°C, durante 1,5 horas. Foi adicionada água (68,7 mL, 3,82 mole) e a mistura resultante foi aquecida em refluxo durante 4 horas e agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura resultante foi concentrada em vácuo até um volume de 1,5 L adicionando-se 6 L de água a esta mistura. O pH da mistura foi ajustado a pH 8 por adição de uma solução de 25% de NaOH (aquosa) e a mistura resultante foi extraída com várias porções de Et<sub>2</sub>O. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de solução com sal e o sólido que precipitou resultante foi separado e identificado como material de partida que não reagiu. Os extractos orgânicos foram secos sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrados em vácuo para originar o diéster desejado VI na forma de um sólido (sal de HCl): ponto de fusão 126-128°C.

Adicionou-se sódio (56,1 g, 2,44 mole) a uma solução sob agitação de EtOH absoluto (1,42 L) numa atmosfera de argon. Uma porção adicional de EtOH (8,3 L) foi adicionada à mistura reaccional, seguido de uma dição gota-a-gota de uma solução do derivado diéster VI (730,6 g, 2,40 mole) em EtOH (3,0 L). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e o precipitado sólido resultante foi filtrado, lavado com EtOH adicional e seco ao ar. Este sólido foi suspenso em água, e o pH ajustado a pH 7,9 por adição de uma solução de 1N de HCl. Esta mistura foi agitada 1 hora e o sólido resultante foi isolado (filtrado) e seco ao ar para originar 1,2-dihidro-3-hidróxipirido-(1,2-a)-benzimidazolo-4-carboxilato VII na forma de um sólido: ponto de fusão 233-235°C:

#### Análise elementar

calculada para $C_{14}H_{14}N_2O_2$	C, 65,10; H, 5,46; N, 10,86
encontrada	C, 65,66; H, 5,39; N, 10,97

O derivado piridobenzimidazo VII (4,0 g, 15,5 mmole) e 4-aminopiridina (2,82 g, 30,0 mmole) foram combinados em xileno (200 mL) e aquecidos a refluxo durante 6 horas num balão com uma trap de Dean Stark. O sólido resultante foi isolado da mistura reaccional arrefecida e recristalizado de uma mistura de diclorometano e EtOH para originar o composto em título na forma de um sólido cristalino: ponto de fusão 274-276°C; EM: 307 (MH<sup>+</sup>)

#### Análise elementar

calculada para $C_{17}H_{14}N_4O_2$	C, 66,66; H, 4,61; N, 18,29
encontrada	C, 66,38; H, 4,38; N, 18,29

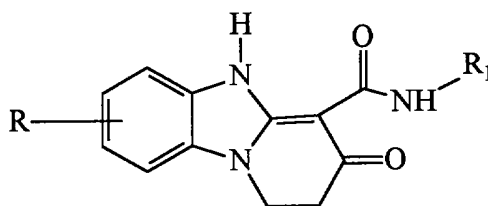
O procedimento geral seguinte foi utilizado na síntese dos compostos ilustrados na tabela 6.

f l a

EXEMPLO 2

Um derivado apropriadamente substituído de piridobenzimidazolo VII ( 1 equivalente molar) preparado de acordo com o Exemplo 1 e uma amina adequada (1,2-2,0 equivalente molar) foram combinados em xileno (200 mL) e aquecidos a refluxo durante 1-6 horas num balão equipado com uma armadilha Dean Stark. O sólido resultante foi isolado da mistura reaccioanl e recristalizado num solvente adequado para originar o desejado derivado piridobenzimidazo VIII na forma de um sólido. Sais farmacologicamente compatíveis dos desejados derivados piridobenzamidazo VIII foram preparados por tratamento dos derivados VIII com o ácido mineral ou orgânico desejado num solvente adequado.

Tabela 6



CP #	R <sub>1</sub>	R	p. f °C	C	H	N	Fórmula Empírica
1	Ph	H	225-227	70,28	4,88	13,59	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
2	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	182-184	71,84	5,71	12,52	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
3	2-Tiazolo	H	287-289 (decom.)	57,57	4,16	17,15	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
4	4-MeOPh	H	196,5- 197,5	67,91	5,11	12,55	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
5	4-ClPh	H	258-262 (decom.)	63,45	4,17	12,37	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
6	3-ClPh	H	260-262	63,39	3,98	12,22	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
7	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	135-141	69,57	6,87	13,55	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
8	3,4-(MeO) <sub>2</sub> Ph	H	210,5- 211,5	65,63	5,25	11,72	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
9	4-NO <sub>2</sub> Ph	H	303-310 (decom.)	61,65	4,13	16,11	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>

f l a

CP #	R <sub>1</sub>	R	p. f °C	C	H	N	Fórmula Empírica
10	4-HOPh	H	298-301 (decom.)	67,24	4,71	13,12	C18H15N3O3
11	3-piridilo	H	258-263 (decom.)	66,54	4,42	18,35	C17H14N4O2
12	Ph	7- OMe	246-247	68,30	5,20	12,54	C19H17N3O3
13	4-MeOPh	7- OMe	244-245	65,81	5,35	11,48	C20H19N3O4
CP #	R <sub>1</sub>	R	p. f °C	C	H	N	Fórmula Empírica
14	2,6-Cl <sub>2</sub> Ph	H	134-141 (decom.)	49,17	3,71	11,17	C18H13Cl2N3O2
15	3-(CF <sub>3</sub> ) Ph	H	253,5-255 (decom.)	60,79	3,73	11,21	C19H14F3N3O2
16	Ph	7- CF <sub>3</sub>	268-270	61,01	3,81	11,07	C19H14F3N3O2
17	4-(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) Ph	H	181-183	73,12	6,44	11,61	C22H23N3O2
18	4-NH <sub>2</sub> Ph	H	280-281 (decom.)	58,56	4,95	15,15	C18H16N4O2.HCl <sup>a</sup>
19	2,6-Me <sub>2</sub> Ph	H	130-134 (decom.)	72,01	5,98	12,29	C20H19N3O2
20	2-FPh	H	248-250 (decom.)	66,84	4,76	12,48	C18H14F3N3O2 <sup>b</sup>
21	3-MeOPh	H	248-250	67,80	5,10	12,50	C19H17N3O3
22	2-piridilo	H	272-274 (decom.)	66,50	4,40	18,30	C17H14N4O2
23	4-MeSPh	H	219-221	64,71	4,67	11,82	C19H17N3O2S
24	4-Me <sub>2</sub> NPh	H	213-214	68,55	5,74	15,93	C20H20N4O2
25	2-ClPh	H	228-230	63,53	4,07	12,27	C18H14ClN3O2
26	2-MeOPh	H	229-230	66,74	5,48	11,62	C19H17N3O3 <sup>c</sup>
27	4-(EtO <sub>2</sub> C) Ph	H	239-240	66,77	4,99	11,20	C21H19N3O4
28	4-(EtO <sub>2</sub> C) Ph	H	305-306 (bolhas)	64,23	4,42	11,86	C19H15N3O4 <sup>d</sup>
29	H	H	241-243	61,98	4,98	17,66	C12H11N3O2 <sup>e</sup>

f l A

CP #	R <sub>1</sub>	R	p. f °C	C	H	N	Fórmula Empírica
30	5-indolilo	H	320-322 (escurece)	69,88	4,61	15,99	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
31	2-MePh	H	219-221	71,48	5,36	13,00	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
32	CH <sub>2</sub> Ph	H	243-244	71,67	5,28	13,06	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
33	5-indolinilo	H	237-240	68,32	4,99	15,70	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> <sup>f</sup>
34	3-Me <sub>2</sub> NPh	H	239-241	68,51	5,87	15,92	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
36	2,6-F <sub>2</sub> Ph	H	216-218	62,36	3,75	12,01	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> <sup>g</sup>
37	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	7- OMe	189-191	66,79	6,71	12,21	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
38	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	164-165	67,37	6,89	15,08	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
39	4-pirimidinilo	H	290-291	62,88	4,51	22,82	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
40	2-MeSPh	H	188-190	64,78	4,54	11,95	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
41	6-quinolinilo	H	279-283 (escurece)	70,06	4,38	15,84	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> <sup>h</sup>
42	1,2,4- -triazolo-4-ilo	H	269-271	51,77	4,53	25,99	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> <sup>i</sup>
43	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	215-217	66,74	5,31	15,66	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
44	4-BrPh	H	253-254	56,24	3,38	10,89	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
45	4-FPh	H	268-270	66,58	3,83	13,20	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
46	2-pirimidinilo	H	236-238 (decom.)	59,85	4,28	21,72	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>j</sup>
47	2-NH <sub>2</sub> -Ph	H	212-213	67,71	5,15	17,51	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
48	6-indazolilo	H	336-338 (bolhas)	65,57	4,51	20,15	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
49	3-(1,2,4- -triazinilo)	H	>320	58,18	3,77	27,46	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
50	5-indazolilo	H	298-301	65,05	4,96	19,14	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>k</sup>
51	7- -benzofuranilo	H	268-270	69,36	4,23	11,95	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
52	4-(2-Cl- piridilo)	H	290-292	59,67	3,76	16,44	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
53	2-(1,3,5- triazinilo)	H	267-268	58,41	4,13	26,98	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
54	4-CNPh	H	309-310	68,74	3,68	16,98	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

f L A

CP #	R <sub>1</sub>	R	p.f°C	C	H	N	Fórmula Empírica
55	4-(tetra-F-piridilo)	H	251-252	53,98	2,45	14,80	C17H10F4N4O2
56	4-(N-Me-piridilo)	H	280-282	47,54	3,63	12,03	C18H17N4O2.I <sup>f</sup>
57	4-piridilo	7- OMe	270-272	64,28	4,89	16,61	C18H16N4O3
58	4-piperidinilo	H	300-302	52,05	5,53	14,31	C17H20N4O2.HBr
59	CH <sub>2</sub> (4-piridilo)	H	260-262	67,37	4,89	17,49	C18H16N4O2
60	4-morfolinilo	H	228-229	60,78	5,91	17,02	C16H18N4O3 <sup>i</sup>
61	4-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Ph	H	304-306	56,62	4,26	14,52	C18H16N4O4S
62	CH <sub>2</sub> (3-piridilo)	H	227-229	67,64	5,07	17,64	C18H16N4O2
63	2-pirazinilo	H	297-300	62,36	4,30	22,96	C16H13N5O2
64	5-Me-1,3,4-tiadiazolo-2-ilo	H	296-298	54,43	3,80	21,02	C15H13N5O2S
65	5-isoquinolinilo	H	293-295	70,59	4,41	15,75	C21H16N4O2
66	4-(3-MeS-piridilo)	H	257-259	61,33	4,58	15,66	C18H16N4O2S
67	4-(3,5-Cl <sub>2</sub> -2,6-F <sub>2</sub> piridilo)	H	220-221	49,73	2,47	13,06	C17H10Cl2F2N4O2
68	5-(3-Me-isoxazolilo)	H	272-275	61,70	4,53	18,03	C16H14N4O3
69	2-tiazolilo	H	274-276	52,80	3,40	22,06	C14H11N5O2S <sup>m</sup>
70	3-(2-Cl-piridilo)	H	262-265	59,11	3,68	16,22	C17H13ClN4O2 <sub>n</sub>
71	4-Et <sub>2</sub> NPh	H	178-180	70,11	6,48	14,47	C22H24N4O2
72	6-benzotiazolilo	H	315-316	62,83	3,85	15,63	C19H14N4O2S
73	5-benzotriazolilo	H	302-304	59,51	4,07	23,68	C18H14N6O2 <sup>o</sup>
74	5-CF <sub>3</sub> -tiadiazolilo	H	313-316	47,34	2,61	18,24	C15H10F3N5O2S
75	4-(3-Cl-piridilo)	H	257-259	59,86	3,91	16,43	C17H13ClN4O2

f l a

CP #	R <sub>1</sub>	R	p.f.°C	C	H	N	Fórmula Empírica
76	4-quinaldinilo	H	266-268	67,55	5,45	14,01	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> <sup>P</sup>
77	4-(3-Me-piridilo)	H	269-272	67,47	4,98	17,75	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
78	2-(3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> piridilo)	H	240-241	51,58	2,41	12,93	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
79	2-MeS-4-Me <sub>2</sub> N-Ph	H	170-172	63,73	5,38	14,32	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
80	4-Me <sub>2</sub> NPh	7-Cl	240-241	62,46	4,84	14,30	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
81	Ph	7-Cl	270-273	63,55	4,08	12,21	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
82	4-piridilo	7-Cl	289-292	59,77	3,68	16,34	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
83	c-C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	H	217-219	67,17	6,10	14,72	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> <sup>P</sup>
84	Ph	8-Cl	267-269	63,63	3,99	12,61	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
85	2-Me-4-Me <sub>2</sub> NPh	H	210-211	69,69	6,19	15,39	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
86	2-F-4-Me <sub>2</sub> NPh	H	232-234	65,63	5,19	15,33	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
87	2-Me <sub>2</sub> NPh	H	217-218	68,88	5,76	16,19	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
88	4-piridilo	6-Me	238-239	67,25	4,92	17,42	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
89	Ph	6-Me	224-226	71,28	5,24	13,18	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
90	4-NH <sub>2</sub> COPh	H	315-317	65,53	4,50	16,31	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
91	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	H	227-229	54,71	2,47	10,78	C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
92	2,4-F <sub>2</sub> Ph	H	202-204	63,35	3,65	12,49	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
93	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	H	273-275	60,13	3,28	11,70	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
94	2-FPh	6-Me	269-272	67,72	4,79	12,57	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
95	3-FPh	H	266-268	66,71	4,29	13,18	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
96	2,3,4-F <sub>3</sub> Ph	H	299-302	59,90	3,27	11,73	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
97	4-(3-F-piridilo)	H	283-285	62,85	4,11	17,10	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
98	2,5-F <sub>2</sub> Ph	H	290-292	63,01	3,82	12,25	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
99	2-imidazolo	H	>380	60,09	4,24	23,16	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
100	4-(2-Me-piridilo)	H	263-265	66,72	4,94	17,40	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
101	2,4,6-Cl <sub>3</sub> Ph	H	240-242	52,71	2,71	10,08	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
102	Me	H	284-287	62,66	5,08	16,63	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> <sup>e</sup>
103	2-Br-4,6-F <sub>2</sub> Ph	H	250-252	50,73	2,69	9,81	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
104	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	7-cl	187-189	53,37	2,65	10,20	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>

f l a

CP #	R <sub>1</sub>	R	p.f.°C	C	H	N	Fórmula Empírica
105	2-Pr	H	194-196	66,16	6,39	15,46	C15H17N3O2
106	4-piridilo	7-F	292-293	62,93	3,98	17,18	C17H13FN4O2
107	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	7-F	205-207	55,46	3,01	10,60	C18H11F4N3O2 <sup>q</sup>
108	2-FPh	7-F	266-268	62,15	3,77	11,99	C18H13F2N2O2 <sup>e</sup>
109	2,6-F <sub>2</sub> Ph	7-F	214-216	59,79	3,14	11,62	C18H12F3N3O2
110	4-(3-F-piridilo)	7-F	284-287	58,22	3,33	15,80	C17H12F2N4O2 <sup>r</sup>
111	2,4-F <sub>2</sub> Ph	7-F	274-276	59,90	3,04	11,57	C18H12F3N3O2
112	2,6-Cl <sub>2</sub> Ph	7-F	164-166	54,42	2,72	10,41	C18H12Cl2FN3O2 <sup>e</sup>
113	2-FPh	7-Cl	265-267	60,47	3,18	11,79	C18H13ClFN3O2
114	2,6-F <sub>2</sub> Ph	7-Cl	212-213	56,55	3,14	11,06	C18H12ClF2N3O2 <sup>s</sup>
115	4-(2-Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) Ph	H	239-241	62,92	6,15	13,14	C22H24N4O2.HCl <sup>a</sup>
116	3-2-F-piridilo)	H	284-286	62,87	3,82	17,01	C17H13FN4O2

Solvatos presentes (mole): a 0,60 H<sub>2</sub>O; b 0,25 THF; c 0,60 acetona; d 0,37 H<sub>2</sub>O; e 0,25 H<sub>2</sub>O; f 0,10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; g 0,05 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; h 0,12 CH<sub>3</sub>OH; i 1,50 H<sub>2</sub>O; j 0,62 H<sub>2</sub>O; k 0,33 CH<sub>3</sub>OH.0,25 H<sub>2</sub>O; l 0,16 2-propanol; m 0,10 H<sub>2</sub>O; n 0,15 H<sub>2</sub>O; o 0,80 H<sub>2</sub>O; p 1,0 H<sub>2</sub>O; q 0,20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; r 0,20 CH<sub>3</sub>OH.0,20 H<sub>2</sub>O; s 0,40 H<sub>2</sub>O.

### EXEMPLO 3

Fenilo-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2-a)-benzimidazolo-4-carboxitiolato (CP #119)

Uma mistura de derivado piridobenzamidazo VII (5,16 g, 0,02M) preparado de acordo com o Exemplo 1 e tiofenol (11,0 g, 0,10 M) em xileno (200 mL) foram aquecidos a refluxo sob atmosfera de árgon durante 4,5 horas. Uma porção adicional de tiofenol foi adicionada (11,0 g, 0,10M) e a mistura reaccional foi aquecida a refluxo por mais 8 horas, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 16 horas. Aqui uma nova porção de tiofenol foi adicionada à mistura reaccional (11,0 g, 0,10M) seguido de aquecimento a refluxo durante 6

f l A

horas. O precipitado sólido amarelo resultante foi isolado, lavado com xileno e seco ao ar. Este sólido foi purificado por HPLC - cromatografia líquida de alta eficiência, utilizando diclorometano e THF como eluentes, seguido por recristalização das frações de interesse com diclorometano e acetona para originar o composto em título na forma de um sólido: ponto de fusão 220-222°C; MS: 323 (MH<sup>+</sup>).

Análise elementar

calculada para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.0,25CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> C, 66,92; H, 4,46; N, 8,55  
encontrada C, 67,62; H, 4,26; N, 8,59

EXEMPLO 4

Fenilo-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2-a)-benzimidazolo-4-carboxilato (CP #118)

Uma mistura de derivado piridobenzamidazo VII preparado de acordo com o Exemplo 1 (3,5 g, 13,6 mM) e fenol (7,0 g, 74,5 mM) em xileno (350 mL) foi aquecida a refluxo sob atmosfera de árgon durante 6 horas, deixando-se depois à temperatura ambiente durante 16 horas.

O precipitado sólido resultante foi filtrado, sendo o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC- cromatografia líquida de alta eficiência, utilizando diclorometano e THF como eluentes, seguido por recristalização das frações de interesse com diclorometano e acetona para originar o composto em título na forma de um sólido: ponto de fusão 176-178°C; MS: 307 (MH<sup>+</sup>).

Análise elementar

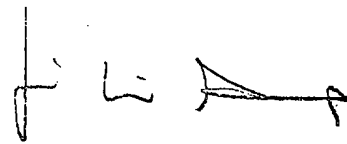
calculada para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S C, 67,06; H, 4,38; N, 8,69  
encontrada C, 67,17; H, 4,29; N, 8,43

### EXEMPLO 5

#### 1,2-Di-hidro-5-etilo-3-oxo-N-(2-fluorofenilo)-pirido-(1,2-a)- -benzimidazolo-4-carboxamida (CP #123)

50% de hidreto de sódio em óleo (lavado com Et<sub>2</sub>O: 2,4 g, 50 mmole) foi adicionado (em porções) a uma suspensão de derivado piridobenzimidazo VII (13,0 g 50 mmole) preparado de acordo com o Exemplo 1 e DMF (150 mL) a 5-10°C sob atmosfera de árgon. A mistura reaccional foi agitada durante 15 minutos a 10°C tendo sido adicionada mais uma porção de DMF (50 mL). Uma solução de iodeto de etilo (4,4 mL, 5,5 mmole) em DMF (10 mL) foi adicionada em porções à mistura reaccional a 10°C, e após se ter acabado a adição, a mistura referida foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Foram adicionadas porções adicionais de hidreto de sódio (1,2 g, 25 mmole) e iodeto de etilo (4,3 g, 25 mmole) à mistura reaccional à temperatura ambiente, tendo a mistura sido agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reaccional foi lançada numa solução diluída de NaOH (aquoso) tendo sido extraída com várias porções de diclorometano. Os extractos orgânicos reunidos foram lavados com NaOH (aquoso) e água, secos sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e concentrados sob vácuo para originar o derivado alquilado de piridobenzimidazo XI (R=H, R<sub>2</sub>=Et) na forma de um óleo que foi utilizado sem qualquer passo de purificação. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,4-7,2 (m, 4H), 4,35 (singleto largo, 2H); 4,16 (m, 4H), 2,74 (dd, 2H), 1,40 (t, 6H).

Uma solução de 3N de hidróxido de sódio (50 mL, 150 mmole) foi adicionada a uma solução de derivado alquilado de piridobenzimidazo XI (R=H, R<sub>2</sub>=Et : 5,0 g, 17,4 mM) em EtOH (125 mL) aquecendo-se a refluxo durante 2 horas. Foi adicionada uma porção adicional de solução de hidróxido de sódio (20 mL) à mistura reaccional, tendo a mistura resultante sido aquecida a refluxo durante 4 horas e agitada à temperatura ambiente durante a noite. Aqui, outra porção



adicional de hidróxido de sódio (10 mL) foi adicionada à mistura, seguido de aquecimento da referida mistura a refluxo durante 2 horas. A mistura resultante foi concentrada em vácuo e particionada em água e clorofórmio. A fase aquosa foi lavada várias vezes com porções de clorofórmio e os extractos orgânicos reunidos foram secos ( $K_2CO_3$ ) e concentrados em vácuo para originar o derivado descarboxilado de piridobenzimidazo XII ( $R=H$ ,  $R_2=Et$ ) como um sólido que foi utilizado sem qualquer passo de purificação.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,4-7,2 (m, 4H), 4,96 (s, 1H); 4,09 (dd, 2H), 3,88 (q, 2H), 2,74 (dd, 2H), 1,35 (t, 3H).

Isocianato de 2-fluorofenilo isocianato (2,32 g, 17,0 mM) foi adicionado a uma solução em agitação de derivado descarboxilado de piridobenzimidazo XII ( $R=H$ ,  $R_2=Et$ : 2,90 g, 13,5 mM) à temperatura ambiente sob atmosfera de árgon. A mistura foi agitada durante 2 horas e concentrada a vácuo. O resíduo foi tratado com EtOH e  $Et_2O$  e o sólido resultante foi isoaldo e recristalizado em diclorometano e EtOH para originar o composto em título na forma de um sólido: ponto de fusão 141,5-143°C; MS: 351 ( $MH^+$ ).

#### Análise elementar

calculada para $C_{20}H_{18}FN_3O_2$	C, 68,36; H, 5,16; N, 11,96
encontrada	C, 68,37; H, 5,14; N, 11,96

#### EXEMPLO 6

O procedimento geral seguinte foi utilizado na síntese dos compostos ilustrados na tabela 7:

50% de hidreto de sódio em óleo (lavado com  $Et_2O$ :1 equivalente molar) foi adicionado (em porções) a uma suspensão de derivado substituído adequado de piridobenzimidazo VII (1 equivalente molar) num solvente adequado a 5-10°C sob atmosfera de árgon. A mistura reaccional foi agitada durante 15 minutos a 10°C. Foi adicionada uma

solução de um agente alquilante adequado (1,1 equivalentes molar) num solvente adequado, em porções, à mistura reaccional a 10°C, efectuando-se de seguida o aquecimento da mistura resultante até à temperatura ambiente, agitando-se durante a noite. Podem ser adicionadas porções adicionais de hidreto de sódio e de agente alquilante à mistura reaccional de forma a tornarem a reacção completa. A mistura resultante foi lançada numa solução diluída de NaOH (aquoso) tendo sido extraída com várias porções de solvente orgânico. Os extractos orgânicos reunidos foram lavados com NaOH (aquoso) e água, secos sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e concentrados sob vácuo para originar o derivado alquilado de piridobenzimidazo XI que pode ser utilizado sem qualquer passo de purificação.

Uma solução aquosa de hidróxido de sódio (10 equivalentes molar) foi adicionada a uma solução de derivado alquilado de piridobenzimidazo XI (1 equivalente molar) num solvente adequado aquecendo-se a refluxo durante 2-16 horas.

Podem ser adicionadas porções adicionais de solução de hidróxido de sódio à mistura reaccional seguido de contínuo aquecimento de forma a tornarem a reacção completa.

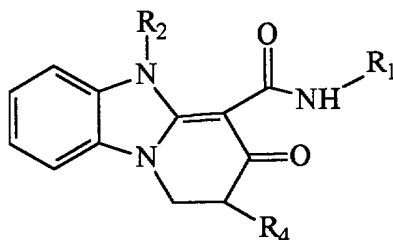
A mistura resultante foi concentrada em vácuo e particionada em água e solvente orgânico. A fase aquosa foi lavada várias vezes com porções do solvente seleccionado e os extractos orgânicos reunidos foram secos (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) e concentrados em vácuo para originar o derivado descarboxilado de piridobenzimidazo XII, que foi utilizado sem qualquer passo de purificação.

Um isocianato adequado (1,25 equivalentes molar) foi adicionado a uma solução em agitação de derivado descarboxilado de piridobenzimidazo XII (1 equivalente molar) num solvente adequado à temperatura ambiente e sob atmosfera de argon. A mistura foi agitada durante 2 horas e concentrada sob vácuo. O resíduo foi tratado com EtOH e Et<sub>2</sub>O e o sólido

f l a

resultante foi isoaldo e recristalizado num solvente adequado para originar a carboxamida XIII desejada na forma de um sólido.

Tabela 7



CP #	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	p. f. °C	C	H	N	Fórmula Empírica
120	Ph	Me	H	205-206	70,84	5,66	12,98	C19H17N3O2
121	Ph	Et	H	223.5-224.5	71,71	5,64	12,46	C20H19N3O2
122	2-FPh	Me	H	196-197	67,68	4,74	12,45	C19H16FN3O2
124	4-Me <sub>2</sub> NPh	Me	H	177-179	69,27	6,05	15,80	C21H22N4O2
125	4-Me <sub>2</sub> NPh	Et	H	213-214	69,94	6,37	14,94	C22H24N4O2
126	4-piridilo	Me	H	242-243	67,17	4,94	17,49	C18H16N4O2
127	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	H	216-218	75,95	5,31	10,53	C25H21N3O2
128	2-FPh	CH <sub>2</sub> Ph	H	245-247	71,98	4,90	10,39	C25H20FN3O2
129	2,4-F <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	H	223-226	69,57	4,36	9,65	C25H19F2N3O2
130	2-FPh	Pr	H	193-195	67,53	5,43	11,13	C21H20FN3O2
131	2,4-F <sub>2</sub> Ph	Pr	H	197-199	65,29	4,92	10,77	C21H19F2N3O2
132	2-FPh	Me	Me	175-177	67,70	5,23	11,82	C20H18FN3O2
133	4-piridilo	Et	H	192-194	67,94	5,48	16,60	C19H18N4O2
134	Ph	Me	Me	170-172	71,90	5,70	12,49	C20H19N3O2
135	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	Me	H	231-233	60,69	3,69	11,13	C19H14F3N3O2
136	Ph	Pr	H	158-161	72,44	6,02	12,11	C21H21N3O2
137	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	Pr	H	204-206	62,64	4,46	10,22	C21H18F3N3O2

#### EXEMPLO 7

#### N-(2,6-difluorofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2-a)- -benzimidazolo-4-carboxamida (CP #141)

Uma mistura de derivado piridobenzimidazo VIII (R=H, R<sub>1</sub>=2,6-difluorofenilo: 5,20 g, 15,2 mmole) e MnO<sub>2</sub> ativado (10,0 g 120 mmole) em xileno (100 mL) foi levada a refluxo durante 5 horas, agitada à temperatura ambiente durante a noite e aquecida de novo a refluxo durante 24 horas. Uma porção adicional de MnO<sub>2</sub> (10,0 g, 120 mmole) foi adicionada à mistura seguindo-se mais 5 horas de aquecimento a refluxo. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com clorofórmio/MeOH 3:1 e filtrada para remover os óxidos manganésio sólidos. O resíduo que ficou no filtro foi lavado várias vezes com porções de mistura de solvente e os filtrados combinados foram secos (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-cromatografia líquida de alta eficiência (EtOAc como eluente) e recristalizado em diclorometano e EtOH para originar o composto em título como um sólido: ponto de fusão 232-235°C; MS: 340 (MH<sup>+</sup>).

#### Análise elementar

calculada para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.0,17 EtOH:

C, 63,46; H, 3,49; N, 12,11

Encontrada:

C, 63,36; H, 3,70; N, 11,67

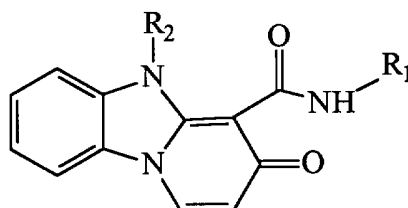
#### EXEMPLO 8

O seguinte procedimento foi efectuado para a síntese dos compostos ilustrados na tabela 8.

f l A

Uma mistura de um derivado piridobenzimidazo VIII ou XIII adequado (1 equivalente molar) e  $MnO_2$  activado (8 equivalentes molar) num solvente adequado foi aquecida a refluxo durante 5 horas-2 dias. Uma porção adicional de  $MnO_2$  pode ser adicionada à mistura, caso seja necessário para que a síntese seja completa. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com um solvente adequado e filtrada para remover os óxidos manganésio sólidos. O resíduo que ficou no filtro foi lavado várias vezes com porções de mistura de solvente e os filtrados combinados foram secos ( $K_2CO_3$ ) e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por utilizando qualquer combinação de técnicas padrão que incluam cromatografia e recristalização para originar o derivado oxidado XV na forma de um sólido.

Tabela 8



CP #	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	p.f°C	C	H	N	Fórmula Empírica
138	Ph	H	264,0-266,0	71,13	4,32	13,76	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
140	4-piridilo	H	313-315	65,35	4,30	17,75	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> . 1/2 MeOH
142	Ph	Me	219,5-220,5	71,81	4,36	13,31	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>

EXEMPLO 9

N-(2-fluorofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2-a)-benzimidazolo-4-carboxamida (CP #139)

Uma mistura de derivado piridobenzimidazo VIII (R=H, R<sub>1</sub>=2-FPh: 3,75 g, 11,6 mmole) e 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-

f l A

benzoquinona (DDQ: 4,54 g 20,0 mmole) em dioxano (150 mL) foi levada a refluxo durante 8 horas, agitada à temperatura ambiente durante a noite. Uma porção adicional de DDQ (2,0 g, 8,8 mM) foi adicionada à mistura seguindo-se mais 4 horas de aquecimento a refluxo e concentração em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-cromatografia líquida de alta eficiência utilizando EtOAc como eluente e recristalizado em diclorometano e MeOH para originar o composto em título como um sólido: ponto de fusão 237-238°C; MS: 322 (MH<sup>+</sup>).

Análise elementar

calculada para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.1/4 H<sub>2</sub>O:

C, 66,36; H, 3,87; N, 12,90

Encontrada:

C, 66,51; H, 4,06; N, 13,01

#### EXEMPLO 10

#### 1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-fenilpirido-(1,2-a)-benzimidazolo- -4-tiocarboxamida (CP #117)

Uma mistura de derivado substituído de piridobenzimidazo VIII (R<sub>1</sub>=Ph: 4,50 g, 14,75 mM) e reagente de Lawesson (2,4-bis(4-metóxifenilo)-1,3-ditio-2,4-difosfetano-2,4-disulfito: 3,57 g 8,85 mM) em tolueno anidro (30 mL) foi colocada num banho de óleo a 85°C sob atmosfera de argon. A mistura foi aquecida a 95°C e mantida a esta temperatura durante 2,75 horas sendo depois arrefecida à temperatura ambiente. O precipitado amarelo resultante foi isolado, lavado com EtOH e recristalizado de uma mistura de diclorometano e EtOH para originar o composto em título na forma de um sólido branco: ponto de fusão 224-227°C; MS: 322 (MH<sup>+</sup>).

Análise elementar

calculada para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS:

C, 67,27; H, 4,70; N, 13,07

Encontrada:

C, 67,13; H, 4,62; N, 13,02

#### EXEMPLO 11

N-(2-fluorofenilo)-6-metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-(1,2-a)-benzimidazolo-5-carboxamida (CP #147)

2-Fluorofenilisocianato (0,28 g, 2,06 mmole) foi adicionado a uma solução de 6-metilo-1,2,3,4-tetra-hidro-4-oxo-6H-azepino-(1,2-a)-benzimidazolo (0,4 g, 1,87 mmole); (Ohta, S et al., *Chem Pharm. Bull.*, 1990, 38(2), 301) em diclorometano (5 mL) sendo a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional foi concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia a média pressão, utilizando EtOAc/MeOH como eluente, sendo a recristalização feita em EtOAc/diclorometano para originar o composto em título na forma de um sólido: ponto de fusão 139-141°C; MS: 352 (MH<sup>+</sup>).

Análise elementar

calculada para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.1/4 H<sub>2</sub>O:

C, 66,82; H, 5,61; N, 10,63

Encontrada:

C, 66,88; H, 5,58; N, 10,73

#### EXEMPLO 12

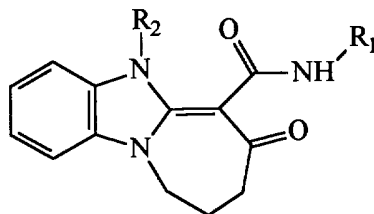
O procedimento geral seguinte foi utilizado para a síntese dos compostos ilustrados na tabela 9. O material de partida substituído na posição 6- por benzilo foi preparado de acordo com o método de Ohta, S et al., *Chem Pharm. Bull.*, 1990, 38(2), 301.

O composto 6-metilo-1,2,3,4-tetra-hidro-4-oxo-6H-azepino-(1,2-a)-benzimidazolo substituído na posição 6 (cerca de 2 mmole) em diclorometano (5 mL) foi agitado à temperatura ambiente enquanto o isocianato (2,2 mmole) adequado é adicionado lentamente. Quando a reacção foi

f l a

considerada completa, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por HPLC preparativo-cromatografia líquida de alta eficiência ou por recristalização de um solvente adequado para originar o derivado desejado XXI.

Tabela 9



CP #	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	p.f°C	C	H	N	Fórmula Empírica
144	Ph	Me	118-120	70,04	6,18	11,05	C20H19N3O. 0,5C4H8O2
150	4-Me <sub>2</sub> NPh	Me	248-250	70,23	6,48	14,94	C22H24N4O2
153	4-piridilo	Me	255-257	68,07	5,23	16,64	C19H18N4O2
145	Ph	Bzl	219-220	76,00	5,61	10,11	C26H23N3O2
148	2-FPh	Bzl	246-248	72,43	5,05	9,69	C26H22FN3O2
156	2,4-F <sub>2</sub> Ph	Bzl	228-229	68,89	4,69	9,36	C26H21F2N3O2
154	4-piridilo	Bzl	144-147	70,88	5,38	13,08	C25H22N4O2. 0,75H2O
151	4-Me <sub>2</sub> NPh	Bzl	221-224	73,60	6,19	12,08	C28H28N4O2. 0,2H2O
157	2,4,6-F <sub>3</sub> Ph	Me	235-237	61,76	4,06	10,68	C20H16F3N3O2

EXEMPLO 13

N-(2,4-difluorofenilo)-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-  
-(1,2-a)-benzimidazolo-5-carboxamida (CP #155)

f l a

20% hidróxido de paládio/carbono (2,5 g, 3,5 mmole) foram adicionados a uma solução de derivado amido XXI ( $R_2$ =benzilo,  $R_1$ =2,4-dinitrofenilo: 0,78 g, 2,0 mmole) em EtOH (200 mL) sendo esta mistura colocada num aparelho de Parr e pressurizada com hidrogénio a 50 psi durante 24 horas. Uma porção adicional de hidróxido de paládio/C (0,5 g) foi adicionada à mistura reaccioanl seguindo-se 4 horas de agitação sob atmosfera de hidrogénio a 50 psi. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi recristalizado em EtOAc para originar o composto em título na forma de um sólido: ponto de fusão 221-222°C.

Análise elementar

calculada para  $C_{19}H_{15}F_2N_3O_2 \cdot H_2O$ :

C, 61,12; H, 4,59; N, 11,25

Encontrada:

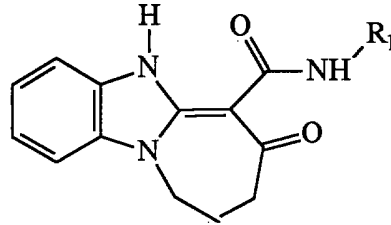
C, 60,78; H, 4,23; N, 11,01

#### EXEMPLO 14

O procedimento geral seguinte foi utilizado para a síntese dos compostos ilustrados na tabela 10.

20% hidróxido de paládio em carbono (cerca de 2 equivalentes molar) foram adicionados a uma solução de um derivado amido substituído XXI adequado ( $R_2$ =benzilo, 1 equivalente molar) em EtOH, sendo esta mistura colocada num aparelho de Parr e pressurizada com hidrogénio a 50 psi até que todo o material de partida seja consumido. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada em vácuo e o resíduo foi recristalizado num solvente adequado para originar o derivado desejado XXII.

Tabela 10



CP #	R <sub>1</sub>	p. f °C	C	H	N	Fórmula Empírica
143	Ph	163-166	70,20	5,22	12,72	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> . 0,2H <sub>2</sub> O
146	2-FPh	196-197	65,70	4,61	11,83	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> . 0,5H <sub>2</sub> O
149	4-Me <sub>2</sub> NPh	148-151	68,95	6,36	14,63	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> . 0,1H <sub>2</sub> O
152	4-piridilo	197-201	66,33	5,77	15,63	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> . 0,25H <sub>2</sub> O

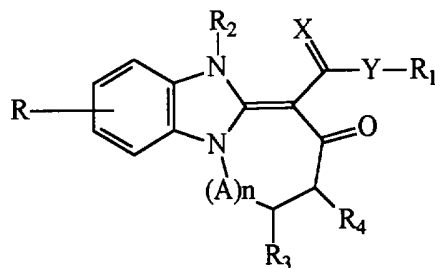
Lisboa, 10 de Novembro de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

f l A

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a fórmula I:



I

caraterizado por

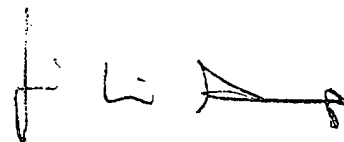
R<sub>1</sub> ser escolhido de entre o grupo constituído por (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-ciclo-alquilo, fenilo, fenilo substituído, aralquilo, aralquilo substituído, um heterociclo, um heterociclo substituído, piperidino-4-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-2-ilo, morfolino-4-ilo, heterociclo-CH<sub>2</sub>-, heterociclo-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, ou heterociclo-CH<sub>2</sub>- e heterociclo-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- substituídos;

R<sub>2</sub> ser escolhido de entre o grupo constituído por hidrogénio, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-ciclo-alquilo, aralquilo e aralquilo substituído;

R ser ou serem escolhidos de entre o grupo constituído por hidrogénio, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo, halogénio, perfluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo, hidróxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alcóxilo, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo)-amino, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alcóxicarbonilo ou (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo)-tio;

N ser escolhido de zero a 1;





-alquilo)-amino, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo)-aminoalquilo, carbóximo, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alcóxicarbonilo, carboxamida, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquiltio, ciano ou aminosulfonilo; e

no caso de heterociclo substituído e heterociclo-CH<sub>2</sub>- e heterociclo-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- substituídos são escolhidos um ou mais substituintes, independentemente entre si, de entre o grupo constituído por halogénio, perfluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alcóxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo)-amino, carbóximo ou C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alcóxicarbonilo; desde que:

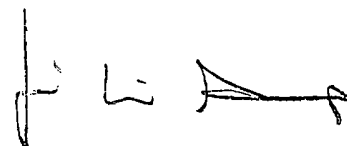
(i) se n for 1, A é metileno, R é H, R<sub>2</sub> é metilo, Y é NH, X é O, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são cada um H, não podendo R<sub>1</sub> ser fenilo ou butilo; e

(ii) se n for 1, A é metileno, R é H, R<sub>2</sub> é metilo, Y é NH, X é S, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são cada um H, não podendo R<sub>1</sub> ser fenilo;

ou um sal, solvato, hidrato, tautómero ou rotómero farmacologicamente compatível deste.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R<sub>1</sub> ser seleccionado de entre o grupo constituído por (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-ciclo-alquilo, fenilo, fenilo substituído, aralquilo, piridinilmetilo, um heterociclo, um heterociclo substituído caracterizado por o heterociclo ser seleccionado de entre o grupo constituído por piridina, tiazolo, pirimidina, indolina, quinolina, indazolo, benzofurano, triazina, pirazina, isoquinolina, isoxazolo, tiazolo, tiadiazolo, benzotiazolo, triazolo ou benzotriazolo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por os heterociclos substituídos serem seleccionados de



- entre o grupo constituído por piridina, isoxazolo, tiadiazolo e quinolina.
4. Composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 3, caracterizado por  $n = 0$ .
  5. Composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 3, caracterizado por  $n = 1$ .
  6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por A ser metileno.
  7.  $R_3$  e  $R_4$   $R_2$  ser escolhido de entre H,  $C_1-C_5$ --alquilo e aralquilo.
  8. Composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 7, caracterizado por só haver um substituínte R.
  9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o substituínte R ser H,  $C_1-C_5$ -alcóxilo, halogénio, perfluoro-  $C_1-C_5$ -alquilo ou  $C_1-C_{12}$ -alquilo.
  10. Composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 9, caracterizado por  $R_3$  e  $R_4$  serem ambos hidrogénio ou  $R_3$  e  $R_4$  em conjunto formarem uma ligação dupla.
  11. Composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 10, caracterizado por X ser oxigénio e Y ser NH.
  12. Composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 10, caracterizado por caracterizado por X ser enxofre e Y ser NH.
  13. Composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 10, caracterizado por X ser enxofre e Y ser enxofre ou oxigénio.

14. Composto de acordo com a reivindicação 11 de acordo com qualquer das reivindicações de 4 a 10, caracterizado por R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> em conjunto formarem uma ligação dupla.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, escolhido de entre qualquer das 1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-fenilpirido-(1,2-a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(4-piridilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(4-dimetilaminofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(2-fluorofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(2,4,6-trifluoro)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

5-Metilo-3-oxo-N-fenilo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

5-Etilo-3-oxo-N-fenilo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(2-Fluorofenilo)-5-metilo-3-oxo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

5-Etilo-N-(2-fluorofenilo)-3-oxo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxi-N-(2-feniletilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxi-N-(2-tiazolilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidr3xi-N-(4-met3xifenilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(4-Clorofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidr3xipirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(3-Clorofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidr3xipirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(Ciclo-hexilo)-1,2-di-hidro-3-hidr3xipirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(3,4-dimet3xifenilo)-3-hidr3xipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidr3xilo-N-(4-hidr3xifenilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidr3xilo-N-(3-piridilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carbox3mida,

1,2-Di-hidro-3-hidr3xilo-7-met3xilo-N-fenilpirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidr3xilo-7-met3xilo-N-(4-met3xifenilo)-  
-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidr3xilo-N-(fenilo)-7-trifluorometilo-  
-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidr3xilo-N-(3-met3xifenilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidr3xilo-N-(2-piridilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(2-clorofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-metilfenilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(benzilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(5-indolinilo)-pirido-(1,2a)-  
-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(3-dimetilaminofenilo)-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(2,6-difluorofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-Ciclo-hexilo-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-7-metóxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-butilo-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(4-pirimidinilo)-pirido-(1,2a)-  
benzimidazolo-4-carboxamida,

N-Ciclopropilo-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(4-bromofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(4-fluorofenilo)-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

f l A

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-pirimidinilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(2-Aminofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(6-indazolilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(1,2,4-triazino-3-ilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(5-indazolilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(7-Benzofuranilo)-1,2-Di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(4-pirimidilmetilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(3-metiltiopiridino-4-ilo)-  
-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(3-metilisoxazolo-5-ilo)-  
-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(2-Cloropiridino-3-ilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(4-Di-etilaminofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(6-Benzotiazolilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

f l A

N-(3-Cloropiridino-4-ilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

7-Cloro-1,2-di-hidro-N-(dimetilaminofenilo)-3-  
-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

7-Cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-fenilpirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

7-Cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-4-piridilpirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-Ciclobutilo-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(2-Fluoro-4-dimetilaminofenilo)-1,2-di-hidro-3-  
-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-6-metilo-N-4-piridilpirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

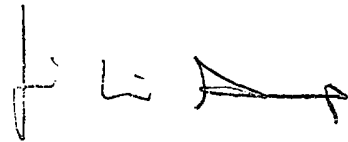
1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-6-metilo-N-fenilpirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(4-Carboxamidofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(pentafluorofenilo)-  
-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(2,4-Difluorofenilo)-1,2-di-hidro-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(2-fluorofenilo)-3-hidróxilo-6-  
-metilpirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,



Fenilo-1,2-di-hidro-3-  
-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxilato,

Fenilo-1,2-di-hidro-3-  
hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxitiolato,

N-(4-Dimetilaminofenilo)-5-etilo-3-oxo-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(4-Dimetilaminofenilo)-5-metilo-3-oxo-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

5-Metilo-3-oxo-N-(4-piridilo)-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

5-Benzilo-3-oxo-N-fenilo-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

5-Benzilo-N-(2-fluorofenilo)-3-oxo-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

5-Benzilo-N-(2,4-difluorofenilo)-3-oxo-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(2-Fluorofenilo)-3-oxo-5-propilo-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(2,4-Difluorofenilo)-3-oxo-5-propilo-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

3-Hidróxilo-N-fenilpirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-  
-carboxamida,

N-(2-Fluorofenilo)-3-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-  
-carboxamida,

N-(2,6-Difluorofenilo)-3-hidróxipirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

5-Metilo-3-oxo-N-fenilo-3,5-di-hidropirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(3-fluoropiridino-4-ilo)-3-hidróxipirido-  
(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(2,5-difluoropiridino-4-ilo)-3-  
hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-imidazolilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-metilpiridino-4-ilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-metilpirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(2-bromo-4,6-difluorofenilo)-3-  
-hidróxipirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(1-metiletilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

7-Cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-(2,4,6-  
-trifluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-  
carboxamida

1,2-Di-hidro-7-fluoro-3-hidróxilo-N-(4-piridilo)-pirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-7-fluoro-3-hidróxilo-N-(2,4,6-  
-trifluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-  
carboxamida,

f l A

1,2-Di-hidro-7-fluoro-3-hidróxilo-N-(2-fluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(2,6-difluorofenilo)-7-fluoro-3-hidróxpírido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-7-fluoro-3-hidróxilo-N-(3-fluoropiridino-4-ilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(2,4-difluorofenilo)-7-fluoro-3-hidróxpírido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(2,6-diclorofenilo)-7-fluoro-3-hidróxpírido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

7-Cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-(2-fluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

7-Cloro-1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-(2,6-difluorofenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-3-hidróxilo-N-(4-(2-dimetilaminoetilo)-fenilo)-pirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

1,2-Di-hidro-N-(2-fluoropiridino-3-ilo)-3-hidróxpírido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida

2,5-Dimetilo-3-oxo-N-(2-fluorofenilo)-1,2,3,5-tetra-hidropírido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

5-Etilo-3-oxo-N-(4-piridilo)-1,2,3,5-tetra--hidropírido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

2,5-Dimetilo-3-oxo-N-fenilo-1,2,3,5-tetra-hidropírido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

f l A

5-Metilo-3-oxo-N-(2,4,6-trifluorofenilo)-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

5-Propilo-3-oxo-N-fenilo-1,2,3,5-tetra-hidropirido-  
-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida; isto é, onde na  
fórmula I R, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> significam hidrogénio, R<sub>2</sub> significa n-  
propilo, R<sub>1</sub> significa fenilo, Y significa NH, X significa  
oxigénio, e n=0.

5-Propilo-3-oxo-N-(2,4,6-trifluorofenilo)-1,2,3,5-tetra-  
-hidropirido-(1,2a)-benzimidazolo-4-carboxamida,

N-(2-Fluorofenilo)-6-metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-  
-azepino-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida,

6-Benzilo-N-(2-fluorofenilo)-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-  
-azepino-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida,

6-Benzilo-N-(4-piridilo)-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-  
-azepino-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida,

N-(2-Fluorofenilo)-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-  
-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida,

4-Oxo-N-(2-fenilo)-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-  
-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida,

6-Metilo-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-N-(2,4,6-  
trifluorofenilo)-6H-azepino-(1,2a)-benzimidazolo-5-  
-carboxamida,

N-(2,4-difluorofenilo)-4-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-  
-azepino-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida, ou

4-Oxo-N-(4-piridilo)-1,2,3,4-tetra-hidro-6H-azepino-  
-(1,2a)-benzimidazolo-5-carboxamida.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, escolhido ou de 1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-(4-piridilo)-pirido-(1,2-a)-benzimidazolo-4-carboxamida ou de 1,2-di-hidro-3-hidróxilo-N-(2,4,6-trifluorofenilo)-pirido-(1,2-a)-benzimidazolo-4-carboxamida.
17. Utilização do composto de acordo com a reivindicação 1, com a excepção dos casos previstos em (i) e (ii), ou de acordo com qualquer das reivindicações de 2 a 16, para a preparação de composições para o tratamento de mamíferos com disfunções do sistema nervoso central.
18. Utilização de acordo com a reivindicação 17, caracterizada por a referida disfunção do sistema nervoso central ser escolhida de entre o grupo constituído por ansiedade, convulsão, insónia, espasmo muscular ou sobredose de droga de benzodiazepina.

Lisboa, 10 de Novembro de 2000  
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. A.', is written below the official text.