

(11) Número de Publicação: **PT 1670769 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 235/08 (2007.10) **C07D 405/06** (2007.10)
A61K 31/4184 (2007.10) **A61P 25/00**
(2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2004.09.24**

(30) Prioridade(s): **2003.09.26 SE 0302573**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.06.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.04.29**
131/2009

(73) Titular(es):

ASTRAZENECA AB
15185 SÖDERTÄLJE

SE

(72) Inventor(es):

CHRISTOPHER WALPOLE
ZIPING LIU
DANIEL PAGE
HUA YANG

CA

CA

CA

CA

(74) Mandatário:

ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO
RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE BENZIMIDAZOLE, COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM, SUAS PREPARAÇÕES E SUAS UTILIZAÇÕES**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE BENZIMIDAZOLE, COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM, SUAS PREPARAÇÕES E SUAS UTILIZAÇÕES"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

1. Campo da invenção

A invenção refere-se a compostos terapêuticos, composições farmacêuticas contendo estes compostos, seus processos de preparação e suas utilizações. Particularmente, a presente invenção refere-se a compostos que podem ser eficazes no tratamento da dor, cancro, esclerose múltipla, doença de Parkinson, Coreia de Huntington, doença de Alzheimer, distúrbios de ansiedade, distúrbios gastrointestinais e/ou distúrbios cardiovasculares.

2. Discussão da Tecnologia Relevante

O controlo da dor tem sido um campo de estudo importante durante muitos anos. Sabe-se que ligandos do receptor canabinóide (e. g., receptor CB₁, receptor CB₂), incluindo agonistas, antagonistas e agonistas inversos, produzem alívio da dor em vários modelos animais ao interagir com os receptores CB₁ e/ou CB₂. Geralmente, os receptores CB₁ estão maioritariamente localizados no sistema nervoso central, enquanto os receptores CB₂ localizam-se principalmente na periferia e estão

principalmente restritos às células e tecidos derivados do sistema imunitário.

Enquanto os agonistas do receptor CB₁, tais como Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC) e anadamida, são úteis em modelos antinocicepção em animais, têm tendência para exercer efeitos secundários indesejáveis no SNC, e. g., efeitos secundários psicoactivos, o potencial abuso, dependência e tolerância de drogas, etc. Estes efeitos secundários indesejados são conhecidos como sendo mediados pelos receptores CB₁ localizados no SNC. No entanto, existem linhas de evidência que sugerem que os agonistas de CB₁ actuam nos locais periféricos ou com exposição ao SNC limitada, podem controlar a dor em humanos ou animais com um perfil *in vivo* global muito melhorado.

Deste modo, existe uma necessidade de novos ligados do receptor CB₁, tais como agonistas, que podem ser úteis no controlo da dor ou tratamento de outros sintomas ou doenças relacionados com efeitos secundários indesejáveis no SNC mínimos ou reduzidos.

DESCRIÇÃO DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO

A presente invenção proporciona ligandos do receptor CB₁ que podem ser úteis no tratamento da dor e/ou outros sintomas ou doenças relacionados.

A não ser que seja especificado o contrário nesta descrição, a nomenclatura utilizada nesta descrição segue, geralmente, os exemplos e regras estabelecidas em Nomenclature of Organic Chemistry, Secções A, B, C, D, E, F e H, Pergamon Press, Oxford,

1979, que está aqui incorporada por referência para os seus exemplos de nomes de estruturas químicas e regras da denominação das estruturas químicas.

“Receptores CB₁/CB₂” significa receptores CB₁ e/ou CB₂.

O termo “grupo C_{m-n}” ou “C_{m-n}”, utilizado individualmente ou como um prefixo, refere-se a qualquer grupo com m a n átomos de carbono.

O termo “hidrocarboneto”, utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a qualquer estrutura compreendendo apenas átomos de carbono e hidrogénio com até 14 átomos de carbono. O termo “radical hidrocarboneto” ou “hidrocarbilo”, utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a qualquer estrutura como um resultado da remoção de um ou mais hidrogénios de um hidrocarboneto.

O termo “alquilo”, utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a radicais hidrocarboneto monovalentes de cadeia linear ou ramificada, compreendendo 1 até cerca de 12 átomos de carbono. A não ser que seja especificado o contrário, “alquilo” inclui, geralmente, tanto alquilo saturado como alquilo insaturado.

O termo “alquileno”, utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a radicais hidrocarboneto divalentes de cadeia linear ou ramificada, compreendendo 1 até cerca de 12 átomos de carbono, que servem para ligar duas estruturas uma à outra.

O termo "alcenilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical monovalente de cadeia linear ou ramificada com, pelo menos, uma ligação dupla carbono-carbono e compreendendo, pelo menos, 2 até cerca de 12 átomos de carbono.

O termo "alcinilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical monovalente, de cadeia linear ou ramificada com, pelo menos, uma ligação tripla carbono-carbono e compreendendo, pelo menos, 2 até cerca de 12 átomos de carbono.

O termo "cicloalquilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente contendo um anel, compreendendo, pelo menos, 3 até cerca de 12 átomos de carbono. "Cicloalquilo" inclui estruturas de hidrocarboneto monocíclicas e multicíclicas. A estrutura de hidrocarboneto multicíclica inclui anéis não fundidos, fundidos e ligados por pontes.

O termo "cicloalcenilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente contendo um anel com, pelo menos, uma ligação dupla carbono-carbono e, compreendendo, pelo menos, 3 até cerca de 12 átomos de carbono. "Cicloalcenilo" inclui estruturas de hidrocarboneto monocíclicas e multicíclicas. A estrutura de hidrocarboneto multicíclica inclui anéis não fundidos, fundidos e ligados por pontes.

O termo "cicloalcinilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente contendo um anel com, pelo menos, uma ligação tripla

carbono-carbono e compreendendo cerca de 7 até cerca de 12 átomos de carbono.

O termo "arilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto com um ou mais anéis de carbono poli-insaturados, com carácter aromático, (e. g., $4n + 2$ electrões deslocalizados) e compreendendo 5 até cerca de 14 átomos de carbono, em que o radical está localizado num carbono do anel aromático.

O termo "grupo não-aromático" ou "não-aromático", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um grupo químico ou radical que não contém um anel com carácter aromático (e. g., $4n + 2$ electrões deslocalizados).

O termo "arileno", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto divalente com um ou mais anéis de carbono poli-insaturados com carácter aromático, (e. g., $4n + 2$ electrões deslocalizados) e compreendendo 5 até cerca de 14 átomos de carbono, que servem para ligar duas estruturas uma à outra.

O termo "heterociclo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a uma estrutura ou molécula contendo um anel, com um ou mais heteroátomos multivalentes, seleccionados, independentemente, de N, O, P e S, como uma parte da estrutura do anel e incluindo, pelo menos, 3 e até cerca de 20 átomos no(s) anel(aneis). O heterociclo pode ser saturado ou insaturado, contendo uma ou mais ligações duplas e o heterociclo pode conter mais de um anel. Quando um heterociclo contém mais de um anel, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. Os anéis fundidos, geralmente, referem-se a, pelo menos, dois anéis

a partilhar dois átomos entre eles. O heterociclo pode ter carácter aromático ou pode não ter carácter aromático.

O termo “heteroalquilo”, utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical formado como um resultado da substituição de um ou mais átomos de carbono de um alquilo com um ou mais heteroátomos seleccionados de N, O, P e S.

O termo “heteroaromático”, utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a uma estrutura ou molécula contendo um anel, com um ou mais heteroátomos multivalentes seleccionados independentemente de N, O, P e S, como uma parte da estrutura do anel e incluindo, pelo menos, 3 e até cerca de 20 átomos no(s) anel(aneis), em que a estrutura ou molécula contendo um anel tem um carácter aromático (e. g., $4n + 2$ electrões deslocalizados).

O termo “grupo heterocíclico”, “porção heterocíclica”, “heterocíclico” ou “heterociclo”, utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical derivado de um heterociclo por remoção de um ou mais hidrogénios deste.

O termo “heterociclilo”, utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical derivado de um heterociclo por remoção de, pelo menos, um hidrogénio de um carbono de um anel do heterociclo.

O termo “heterociclileno”, utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical divalente derivado de um heterociclo por remoção de dois hidrogénios deste, que serve para ligar duas estruturas uma à outra.

O termo "heteroarilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um heterociclilo com carácter aromático, em que o radical do heterociclilo está localizado num carbono de um anel aromático do heterociclilo. Um heteroarilo pode conter anéis aromáticos e não aromáticos. Estes anéis podem ser fundidos ou, de outro modo, ligados uns aos outros.

O termo "heterocicloalquilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um heterociclilo que não tem carácter aromático.

O termo "heteroarileno", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um heterociclileno com carácter aromático.

O termo "heterocicloalquileno", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um heterociclileno que não tem carácter aromático.

O termo "seis membros", utilizado como um prefixo, refere-se a um grupo com um anel que contém seis átomos no anel.

O termo "cinco membros", utilizado como um prefixo, refere-se a um grupo com um anel que contém cinco átomos no anel.

Um heteroarilo de anel com cinco membros é um heteroarilo com um anel com cinco átomos no anel, em que 1, 2 ou 3 átomos no anel são seleccionados, independentemente, de N, O e S.

Exemplos de heteroarilos do anel com cinco membros são tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo,

pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo e 1,3,4-oxadiazolilo.

Um heteroarilo de anel de seis membros é um heteroarilo com um anel com seis átomos no anel, em que 1, 2 ou 3 átomos no anel são seleccionados, independentemente, de N, O e S.

Exemplos de heteroarilos do anel com seis membros são piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo e piridazinilo.

O termo "substituído", utilizado como um prefixo, refere-se a uma estrutura, molécula ou grupo, em que um ou mais hidrogénios são substituídos com um ou mais grupos hidrocarbonetoC₁₋₁₂ ou um ou mais grupos químicos contendo um ou mais heteroátomos seleccionados de N, O, S, F, Cl, Br, I e P. Exemplos de grupos químicos contendo um ou mais heteroátomos incluem heterociclilo, NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, oxo (=O), imino (=NR), tio (=S) e oximino (=N-OR), em que cada "R" é um hidrocarbiloC₁₋₂. Por exemplo, fenilo substituído pode referir-se a um nitrofenilo, piridilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., em que os grupos nitro, piridilo, metoxilo, cloro e amino podem substituir qualquer hidrogénio adequado no anel fenilo.

O termo "substituído", utilizado como um sufixo de uma primeira estrutura, molécula ou grupo, seguido por um ou mais nomes de grupos químicos, refere-se a uma segunda estrutura, molécula ou grupo, que é um resultado da substituição de um ou

mais hidrogénios da primeira estrutura, molécula ou grupo com um ou mais grupos químicos referidos. Por exemplo, um “fenilo substituído com nitro” refere-se a nitrofenilo.

O termo “opcionalmente substituído” refere-se a grupos, estruturas ou moléculas que são substituídos e não substituídos.

O heterociclo inclui, por exemplo, heterociclos monocíclicos, tais como:

aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-di-hidrofurano, 2,5-di-hidrofurano, tetra-hidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetra-hidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-di-hidropirano, tetra-hidropirano, 1,4-di-hidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetra-hidro-1*H*-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-di-hidro-1,3-dioxepina e óxido de hexametileno.

Além disso, heterociclo inclui heterociclos aromáticos, por exemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrole, imidazole, tiazole, oxazole, pirazole, isotiazole, isoxazole, 1,2,3-triazole, tetrazole, 1,2,3-tiadiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-triazole, 1,2,4-tiadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-triazole, 1,3,4-tiadiazole e 1,3,4-oxadiazole.

Além disso, heterociclo engloba heterociclos policíclicos, por exemplo, indole, indolina, isoindolina, quinolina, tetra-hidroquinolina, isoquinolina, tetra-hidroisoquinolina,

1,4-benzodioxano, coumarina, di-hidrocoumarina, benzofurano, 2,3-di-hidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatiina, tiantreno, indolizina, isoindole, indazole, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-benzisoxazole, benzotiofeno, benzoxazole, benzotiazole, benzimidazole, benzotriazole, tioxantina, carbazole, carbolina, acridina, pirolizidina e quinolizidina.

Além dos heterociclos policíclicos descritos acima, heterociclo inclui heterociclos policíclicos em que a fusão do anel entre dois ou mais anéis inclui mais do que uma ligação comum a ambos os anéis e mais do que dois átomos comuns a ambos os anéis. Exemplos de tais heterociclos ligados por pontes incluem quinuclidina, diazabíciclo[2.2.1]heptano e 7-oxabíciclo[2.2.1]heptano.

O eterociclilo inclui, por exemplo, heterociclilos monocíclicos, tais como:

aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-di-hidrofuranilo, 2,5-di-hidrofuranilo, tetra-hidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-di-hidropiranilo, tetra-hidropiranilo, 1,4-di-hidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetra-hidro-1*H*-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-di-hidro-1,3-dioxepinilo e oxidilo de hexametileno.

Além disso, heterociclilo inclui heterociclilos ou heteroarilos aromáticos, por exemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo e 1,3,4 oxadiazolilo.

Além disso, heterociclilo engloba heterociclilos policíclicos (incluindo quer aromáticos ou não aromáticos), por exemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, coumarinilo, di-hidrocoumarinilo, benzofuranilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-benzoisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo e quinolizidinilo.

Além dos heterociclilos policíclicos descritos acima, heterociclilo inclui heterociclilos policíclicos em que a fusão do anel entre dois ou mais anéis inclui mais do que uma ligação comum a ambos os anéis e mais do que dois átomos comuns a ambos os anéis. Exemplos de tais heterociclilos ligados por pontes incluem quinuclidinilo, diazabíciclo[2.2.1]heptilo; e 7-oxabíciclo[2.2.1]heptilo.

O termo "alcoxilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a radicais da fórmula geral $-O-R$, em que $-R$ é seleccionado de um radical hidrocarboneto. Exemplos de alcoxilo incluem metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, t-butoxilo, isobutoxilo, ciclopropilmetoxilo, aliloxilo e propargiloxilo.

O termo "ariloxilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a radicais da fórmula geral $-O-Ar$, em que $-Ar$ é um arilo.

O termo "heteroariloxilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a radicais da fórmula geral $-O-Ar'$, em que $-Ar'$ é um heteroarilo.

O termo "amina" ou "amino", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a radicais de fórmula geral $-NRR'$, em que R e R' são seleccionados, independentemente, de hidrogénio ou um radical hidrocarboneto.

"Acilo", utilizado individualmente ou como um sufixo ou prefixo, significa $-C(=O)-R$, em que $-R$ é um hidrocarbilo, hidrogénio, amino ou alcoxilo opcionalmente substituído. Os grupos acilo incluem, por exemplo, acetilo, propionilo, benzoílo, acetilfenilo, carboetoxilo e dimetilcarbamoílo.

Halogéneo inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

"Halogenado", utilizado como um prefixo de um grupo, significa que um ou mais hidrogénios no grupo são substituídos com um ou mais halogéneos.

“TA” ou “ta” significa temperatura ambiente.

Um primeiro grupo no anel sendo “fundido” com um segundo grupo no anel significa que o primeiro anel e o segundo anel partilham, pelo menos, dois átomos entre eles.

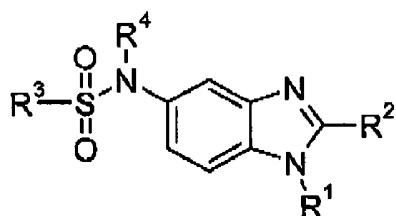
“Ligação”, “ligado” ou “ligando”, a não ser que seja especificado o contrário, significam ligado covalentemente ou associado.

Quando um primeiro grupo, estrutura ou átomo é “ligado directamente” a um segundo grupo, estrutura ou átomo, pelo menos, um átomo do primeiro grupo, estrutura ou átomo forma uma ligação química com, pelo menos, um átomo do segundo grupo, estrutura ou átomo.

“Carbono saturado”, significa um átomo de carbono numa estrutura, molécula ou grupo, em que todas as ligações a este átomo de carbono são ligações simples. Por outras palavras, não existem ligações duplas ou triplas ligadas a este átomo de carbono e este átomo de carbono adopta, geralmente, uma hibridação orbital atómica sp^3 .

“Carbono insaturado”, significa um átomo de carbono numa estrutura, molécula ou grupo em que, pelo menos, uma ligação ligada a este átomo de carbono não é uma ligação simples. Por outras palavras, existe, pelo menos, uma ligação dupla ou tripla ligada a este átomo de carbono e este átomo de carbono adopta, geralmente, uma hibridação orbital atómica sp ou sp^2 .

Num aspecto, uma forma de realização da invenção proporciona um composto de Fórmula I, um seu sal, diastereómeros, enantiómeros ou suas misturas farmacêuticamente aceitáveis:



I

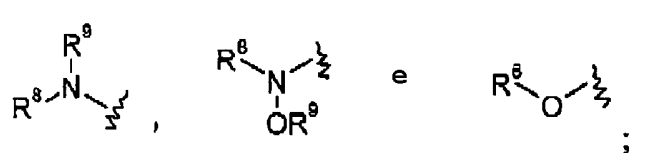
em que

R¹ é seleccionado de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, 4,4-difluorociclohexanometilo, ciclohexiletilo, ciclopentiletilo, tetra-hidropiranylmetilo, tetra-hidrofuranilmetilo, 1-piperidiniletilo e N-metil-2-piperidinilmetilo;

R² é seleccionado de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxipropilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo e 2-propilo;

R⁵ e R⁶ são seleccionados, independentemente, de -H, alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, alciniloC₂₋₆ e um grupoC₁₋₆ divalente que, em conjunto com outro R⁵ ou R⁶ divalente, forma uma porção de um anel;

R³ é seleccionado de -H, alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, cicloalceniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆,



opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de alquiloC₁₋₆, halogéneo, amino e alcoxiloC₁₋₆;

cada de R⁸ e R⁹ é seleccionado, independentemente, de -H, alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, ariloC₆₋₁₀, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, arilC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆ e um grupo divalente C₁₋₆ que em conjunto com outro grupo divalente seleccionado de R⁸ e R⁹ forma uma porção de um anel, em que o referido alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, ariloC₆₋₁₀, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, arilC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆ ou grupo C₁₋₆ divalente é opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, metoxilo, etoxilo, metilo, etilo, hidroxilo e -NR⁵R⁶; e

R⁴ é seleccionado de -H, alquiloC₁₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆ e cicloalcenilC₄₋₈-alquiloC₁₋₆.

Outra forma de realização da invenção proporciona compostos de Fórmula I, em que

R¹ e R² têm o mesmo significado como definido anteriormente;

R³ é seleccionado de -H, alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆,



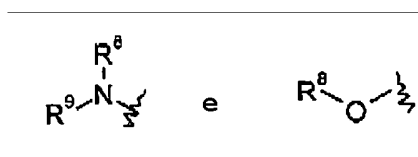
opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de alquiloC₁₋₆ e halogéneo;

cada de R⁸ e R⁹ é seleccionado, independentemente, de -H, alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆ e heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, em que o referido alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ e um grupo C₁₋₆ divalente que, em conjunto com outro grupo divalente, seleccionado de R⁸ e R⁹ forma uma porção de um anel, em que o referido alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquilC₃₋₆-alquiloC₃₋₆, heterocicliloC₃₋₆ e heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, em que o referido alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ ou grupoC₁₋₆ divalente são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, metoxilo, etoxilo, metilo, etilo, hidroxilo e -NR⁵R⁶; e R⁴, R⁵ e R⁶ são seleccionados, independentemente, de H e alquiloC₁₋₃.

Uma forma de realização adicional da invenção proporciona compostos de Fórmula I,

em que R^1 e R^2 têm o mesmo significado como definido anteriormente;

R^3 é seleccionado de alquilo C_{2-5} , heterocicloalquilo C_{3-6} ,



opcionalmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ;

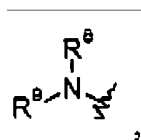
em que o referido heterocicloalquilo C_{3-6} contém, pelo menos, um átomo de azoto no anel e o radical de heterocicloalquilo C_{3-6} localiza-se no, pelo menos, um átomo de azoto no anel e cada um de R^8 e R^9 é seleccionado, independentemente, de -H, alquilo C_{1-6} , morfolinil-alquilo C_{1-3} , pirrolidinil-alquilo C_{1-3} e piperidinil-alquilo C_{1-3} , em que o referido alquilo C_{1-6} , morfolinil-alquilo C_{1-3} , pirrolidinil-alquilo C_{1-3} e piperidinil-alquilo C_{1-3} são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, metoxilo, etoxilo, metilo, etilo, hidroxilo e $-NR^5R^6$; e

R^4 , R^5 e R^6 são seleccionados, independentemente, de -H e alquilo C_{1-3} .

Uma forma de realização adicional da invenção proporciona compostos de Fórmula I, em que

R^1 e R^2 têm o mesmo significado como definido anteriormente;

R³ é alquiloC₃₋₅ e



em que R⁴, R⁸ e R⁹ são seleccionados de -H e alquiloC₁₋₃.

Será entendido que, quando os compostos da presente invenção contêm um ou mais centros quirais, os compostos da invenção podem existir em e podem ser isolados como, formas enantioméricas ou diastereoméricas ou como uma mistura racémica. A presente invenção inclui quaisquer enantiómeros, diastereómeros, racematos possíveis ou suas misturas de um composto de Fórmula I. As formas opticamente activas do composto da invenção podem ser preparadas, por exemplo, por separação cromatográfica quiral de um racemato, por síntese a partir de materiais de partida opticamente activos ou por síntese assimétrica baseada em processos aqui descritos de seguida.

Será também evidente que certos compostos da presente invenção podem existir como isómeros geométricos, por exemplo, isómeros E e Z de alcenos. A presente invenção inclui qualquer isómero geométrico de um composto de Fórmula I. Será também entendido que a presente invenção engloba tautómeros dos compostos de Fórmula I.

Será também entendido que certos compostos da presente invenção podem existir nas formas solvatadas, por exemplo, hidratadas, bem como não solvatadas. Será também entendido que a presente invenção engloba todas estas formas solvatadas dos compostos de Fórmula I.

Englobado no âmbito da invenção estão também os sais dos compostos de Fórmula I. Geralmente, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção podem ser obtidos utilizando processos convencionais bem conhecidos na técnica, por exemplo, por reacção de um composto suficientemente básico, por exemplo, uma alquilamina com um ácido adequado, por exemplo, HCl ou ácido acético, para proporcionar um anião fisiologicamente aceitável. Pode também ser possível preparar um sal metal alcalino (tal como sódio, potássio ou lítio) ou um sal de metal alcalino terroso (tal como um cálcio) correspondente, por tratamento de um composto da presente invenção com um protão ácido adequado, tal como um ácido carboxílico ou um fenol com um equivalente hidróxido ou alcóxido (tal como um etóxido ou metóxido) de um metal alcalino ou de metal alcalino terroso ou uma amina orgânica básica adequada (tal como colina ou meglumina) num meio aquoso, seguido por técnicas de purificação convencional.

Numa forma de realização, o composto de Fórmula I acima pode ser convertido num seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, particularmente, um sal de adição de ácido, tal como cloridrato, bromidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartarato, citrato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato.

Verificou-se, agora, que os compostos da invenção têm actividade como fármacos, em particular como moduladores ou ligandos, tais como agonistas, agonistas parciais, agonistas inversos ou antagonistas dos receptores CB₁. De um modo mais particular, os compostos da invenção exibem actividade como agonista dos receptores CB₁ e são úteis em terapia, especialmente para o alívio de várias patologias de dor, tais como dor crónica, dor neuropática, dor aguda, dor provocada por cancro,

dor provocada por artrite reumatóide, enxaqueca, dor visceral, etc. No entanto, esta lista não deverá ser interpretada como exaustiva. Além disso, os compostos da presente invenção são úteis noutros estados de doença nos quais está presente ou implicada a disfunção dos receptores CB₁. Além disso, os compostos da invenção podem ser utilizados para tratar o cancro, esclerose múltipla, doença de Parkinson, Coreia de Huntington, doença de Alzheimer, distúrbios de ansiedade, distúrbios gastrointestinais e distúrbios cardiovasculares.

Os compostos da invenção são úteis com imunomoduladores, especialmente para doenças autoimunes, tais como artrite, para enxertos de pele, transplantes de órgãos e necessidades cirúrgicas semelhantes, para doenças de colagénio, várias alergias, para utilização como agentes antitumorais e agentes antivirais.

Os compostos da invenção são úteis em estados de doença onde está presente ou implicada a degeneração ou disfunção dos receptores canabinóides nesse paradigma. Isto pode envolver a utilização de versões marcadas isotopicamente dos compostos da invenção em técnicas de diagnóstico e aplicações de imagiologia, tais como tomografia de emissão de positrões (PET).

Os compostos da invenção são úteis para o tratamento de diarreia, depressão, ansiedade e distúrbios relacionados com o stress, tais como distúrbios de stress pós-traumático, distúrbio pânico, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia social e distúrbio obsessivo compulsivo, incontinência urinária, ejaculação precoce, várias doenças mentais, tosse, oedema dos pulmões, vários distúrbios gastro-intestinais, e. g. obstipação, distúrbios gastrointestinais funcionais, tais como Síndrome do

Intestino Irritável e Dispépsia Funcional, doença de Parkinson e outros distúrbios motores, lesão cerebral traumática, acidente vascular cerebral, cardioproteção após enfarte do miocárdio, lesão espinal e vício de drogas, incluindo o tratamento de abuso de álcool, nicotina, opióides e outras drogas e para distúrbios do sistema nervoso simpático, por exemplo, hipertensão.

Os compostos da invenção são úteis como um agente analgésico para utilização durante anestesia geral e cuidados em anestesia monitorizada. As combinações de agentes com diferentes propriedades são, muitas vezes, utilizadas para alcançar um equilíbrio dos efeitos necessários para manter o estado anestésico (e. g., amnésia, analgesia, relaxamento muscular e sedação). Estão incluídos nesta combinação anestésicos, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores e opióides inalados.

Também englobado no âmbito da invenção está a utilização de qualquer um dos compostos de acordo com a Fórmula I acima, para a preparação de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das patologias discutidas acima.

Assim, a invenção proporciona um composto Fórmula I ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para utilização em terapia.

Num outro aspecto, a presente invenção proporciona a utilização de um composto Fórmula I ou um seu sal ou solvato fármaco farmacologicamente aceitável, como aqui definido anteriormente, na preparação de um medicamento para utilização em terapia.

No contexto da presente descrição, o termo “terapia” inclui também “profilaxia”, a não ser que existam indicações específicas em contrário. O termo “terapêutico” e “terapeuticamente”, deverá ser considerado de modo concordante. O termo “terapia”, no contexto da presente invenção, engloba também a administração de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, para atenuar quer um estado de doença pré-existente, agudo ou crónico ou uma patologia recorrente. Esta definição engloba também terapias profiláticas para a prevenção de patologias recorrentes e terapia continuada para distúrbios crónicos.

Os compostos da presente invenção são úteis em terapia, especialmente para a terapia de várias patologias de dor incluindo, mas não limitado a: dor aguda, dor crónica, dor neuropática, dor de costas, dor de cancro e dor visceral.

Na utilização para terapia num animal de sangue quente, tal como um humano, o composto da invenção pode ser administrado na forma de uma composição farmacêutica convencional, através de qualquer via incluindo, oralmente, intramuscularmente, subcutaneamente, topicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratoraxicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratequealmente, intracerebroventricularmente e por injeção nas articulações.

Numa forma de realização da invenção, a via de administração pode ser oral, intravenosa ou intramuscular.

A dosagem irá depender da via de administração, da gravidade da doença, idade e peso do doente e outros factores normalmente considerado pelo médico, quando determinado o regime e nível de

dosagem individual como o mais apropriado para um doente particular.

Para preparar composições farmacêuticas a partir dos compostos desta invenção, os veículos farmacêuticamente aceitáveis inertes, podem ser quer sólidos e líquidos. As preparações de forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos passíveis de dispersão, cápsulas, hóstias e supositórios.

Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias, que podem actuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão, ligandos ou agentes desintegrantes de comprimidos; pode, também, ser um material de encapsulação.

Nos pós, o veículo é um sólido finamente dividido, que está misturado com o composto finamente dividido da invenção ou o componente activo. Nos comprimidos, o componente activo é misturado com o veículo com as propriedades de ligação necessárias em proporções adequados e compactado na forma e tamanho desejado.

Para a preparação de composições de supositório, é inicialmente fundida uma cera de baixo ponto de fusão, tal como uma mistura de glicéridos de ácido gordo e manteiga de cacau e o ingrediente activo é aqui disperso através, por exemplo, de agitação. A mistura homogénea fundida é depois vertida em moldes de tamanho conveniente e deixada a arrefecer e solidificar.

Os veículos adequados são carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, lactose, açúcar, pectina, dextrina, amido,

tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e semelhantes.

O termo composição pretende também incluir a formulação do componente activo com material de encapsulação como um veículo, proporcionando uma cápsula na qual o componente activo (com ou sem outros veículos) é encapsulado por um veículo que está assim em associação com ele. De um modo semelhante, são incluídas hóstias.

Para administração oral podem ser utilizados comprimidos, pós, hóstias e cápsulas como formas de dosagem sólida adequadas.

As composições na forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Por exemplo, a água estéril ou soluções aquosas de propilenoglicol dos compostos activos podem ser preparações líquidas adequadas para administração parentérica. As composições líquidas podem também ser formuladas em solução em solução aquosa de polietilenoglicol.

As soluções aquosas para administração oral podem ser preparadas por dissolução do componente activo em água e adição de corantes, agentes aromatizantes, estabilizadores e agentes espessantes adequados, conforme desejado. As suspensões aquosas para utilização oral podem ser preparadas por dispersão do componente activo finamente dividido em água, em conjunto com um material viscoso, tal como gomas sintéticas naturais, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e outros agentes de suspensão conhecidos pela técnica de formulação farmacêutica.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá, de um modo preferido, incluir de 0,05% a 99%

em p (porcento em peso), de um modo mais preferido, de 0,10 a 50% em p, do composto da invenção, sendo todas as percentagens em peso baseadas na composição total.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz, para a prática da presente invenção, pode ser determinada através da utilização de critérios conhecidos incluindo a idade, peso e resposta do doente individual e interpretada no contexto da doença que está a ser tratada ou que está a ser prevenida, por um especialista na técnica.

Incluído no âmbito da invenção está a utilização de qualquer composto de Fórmula I, como definido acima, para a preparação de um medicamento.

Também incluído no âmbito da invenção está a utilização de qualquer composto de Fórmula I para a preparação de um medicamento para a terapia da dor.

É também proporcionada a utilização de qualquer composto de acordo com a Fórmula I para a preparação de um medicamento para a terapia de várias patologias de dor incluindo, mas não limitado a: dor aguda, dor crónica, dor neuropática, dor de costas, dor devida a cancro e dor visceral.

Além disso, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

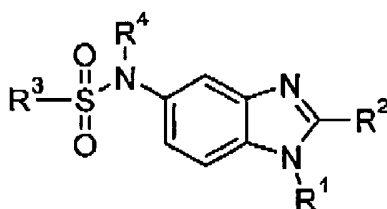
De um modo particular, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um seu

sal farmaceuticamente aceitável em associação com veículo farmaceuticamente aceitável para terapia, de um modo mais particular, para terapia da dor.

Além disso, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em associação com a utilização de um veículo farmaceuticamente aceitável em qualquer uma das patologias discutidas acima.

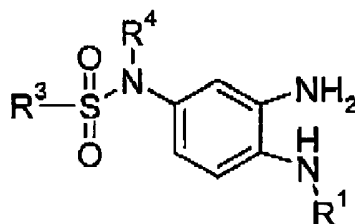
Outro aspecto da invenção é um método para preparar os compostos da presente invenção.

Numa forma de realização, o método da invenção é um método para preparar um composto de Fórmula I,



I

compreendendo o passo de fazer reagir um composto de Fórmula II,



II

com um composto de $R^2\text{COX}$, na presença de uma base, tal como uma alquilamina e, opcionalmente, um reagente de junção, tal como HATU, EDC, seguido por tratamento com um ácido, tal como AcOH,

em que

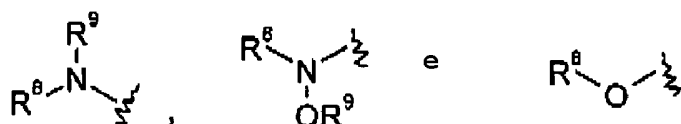
X é seleccionado de Cl, Br, F e OH;

R^1 é seleccionado de ciclo-hexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, tetra-hidropiranylmetilo, tetra-hidrofuranilmetilo, 1-piperidiniletile e N-metil-2-piperidinilmetilo;

R^2 é seleccionado de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxipropilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-ciclopropiletile, 1-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo e propilo;

R^5 e R^6 são seleccionados, independentemente, de -H, alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , alcinilo C_{2-6} e um grupo C_{1-6} divalente que, em conjunto, com outro R^5 ou R^6 divalente, forma uma porção de um anel;

R³ é seleccionado de H, alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀alquilo-C₁₋₆, cicloalcenilC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆,



opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de alquiloC₁₋₆, halogéneo, amino e alcoxiloC₁₋₆;

cada um de R⁸ e R⁹ é seleccionado, independentemente, de H, alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, ariloC₆₋₁₀, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, arilC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆ e um grupo C₁₋₆ divalente que, em conjunto com outro grupo divalente seleccionado de R⁸ e R⁹, forma uma porção de um anel, em que o referido alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, ariloC₆₋₁₀, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, arilC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆ ou grupo C₁₋₆ divalente é opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, metoxilo, etoxilo, metilo, etilo, hidroxilo e -NR⁵R⁶; e

R⁴ é seleccionado de -H, alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆ e cicloalcenilC₄₋₈-alquiloC₁₋₆.

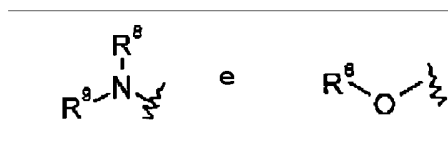
De um modo particular, o método da invenção é um método de preparação de um composto de Fórmula I, em que

X é seleccionado de Cl, Br, F e OH;

R¹ é seleccionado como referido acima;

R² é seleccionado como referido acima;

R³ é seleccionado de -H, alquiloC₂₋₅, heterocicloalquiloC₃₋₆,



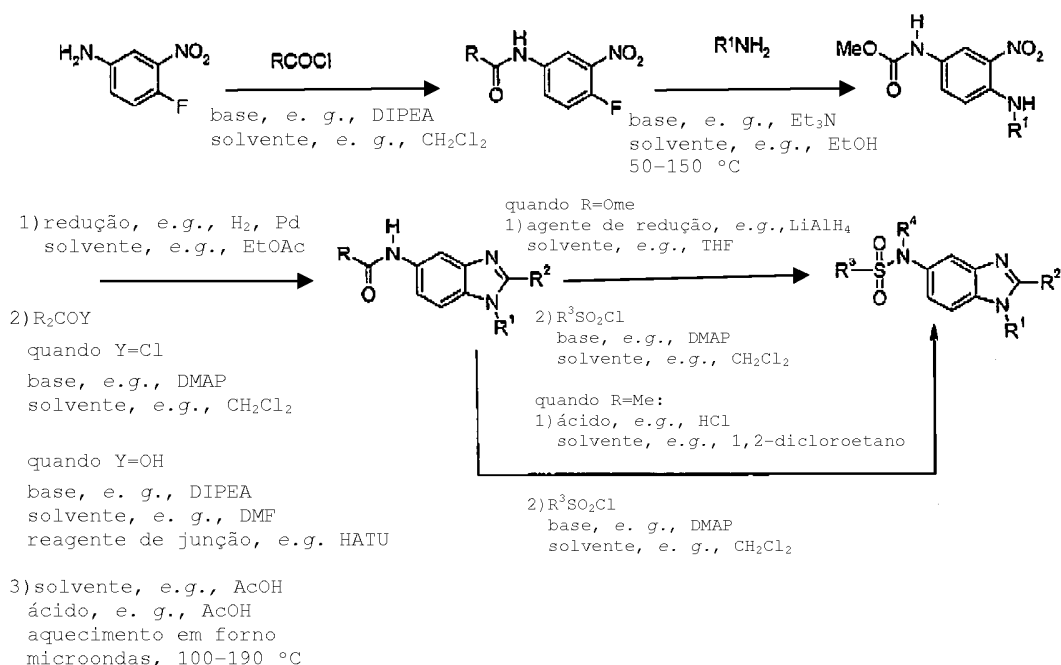
opcionalmente substituído com um ou mais alquiloC₁₋₆;

em que o referido heterocicloalquiloC₃₋₆ contém, pelo menos, um átomo de azoto no anel e o radical de heterocicloalquiloC₃₋₆ está localizado no, pelo menos, um átomo de azoto do anel e cada um de R⁸ e R⁹ é seleccionado, independentemente, de -H, alquiloC₁₋₆, morfolinil-alquiloC₁₋₃, pirrolidinil-alquiloC₁₋₃ e piperidinil-alquiloC₁₋₃, em que o referido alquiloC₁₋₆, morfolinil-alquiloC₁₋₃, pirrolidinil-alquiloC₁₋₃ e piperidinil-alquiloC₁₋₃ são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, metoxilo, etoxilo, metilo, etilo, hidroxilo e -NR⁵R⁶; e

R⁴, R⁵ e R⁶ são seleccionados, independentemente, de H e alquiloC₁₋₃.

Os compostos da presente invenção podem se preparados de acordo com as vias sintéticas como representado no Esquema 1.

Esquema 1



R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como definidos nas especificações

Avaliação Biológica

Ligação do receptor hCB_1 e hCB_2

As membranas com o receptor CB_1 humano (hCB_1) da Receptor Biology ou receptor humano CB_2 (hCB_2) da BioSignal são descongeladas a 37 °C, passadas 3 vezes através de uma agulha de extremidade romba de calibre 25, diluídas no tampão de ligação de canabinóide (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, $MgCl_2$ 5 mM e BSA a 0,5 mg/mL livre de ácido gordo, pH 7,4) e são distribuídas alíquotas contendo a quantidade apropriada de proteína em placas de 96 poços. O IC_{50} dos compostos da invenção no hCB_1 e hCB_2 são avaliados a partir de curvas de dose-resposta com 10 pontos com

^3H -CP55,940 a 20000 até 25000 dpm por poço (0,17-0,21 nM) num volume final de 300 μL . As ligações totais e não específicas são determinadas na ausência e presença de 0,2 μM de HU210, respectivamente. As placas são vortexadas e incubadas durante 60 minutos à temperatura ambiente, filtradas através de Unifilters GF/B (pré-ensopados em polietilenoimina a 0,1%) com o colector Tomtec ou Packard, utilizando 3 mL de tampão de lavagem (Tris 50 mM, MgCl_2 5 mM, BSA 0,5 mg pH 7,0). Os filtros são secos durante 1 hora a 55 °C. A radioactividade (cpm) é contada num TopCount (Packard) após adição de 65 μL /poço de líquido de cintilação MS-20.

Ligação a hCB_1 e hCB_2 de $\text{GTP}\gamma\text{S}$

As membranas com o receptor CB_1 humano (hCB_1) da Receptor Biology ou receptor CB_2 humano (BioSignal) são descongeladas a 37 °C, passadas 3 vezes através de uma agulha de extremidade romba de calibre 25 e diluídas no tampão de ligação de $\text{GTP}\gamma\text{S}$ (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl_2 5 mM, pH 7,4, BSA a 0,1%). O EC_{50} e $\text{E}_{\text{máx}}$ dos compostos da invenção são avaliados a partir de curvas de dose-reposta com 10 pontos feitas em 300 μL com a quantidade apropriada de proteína membranar e 100000-130000 dpm de GTPg^{35}S por poço (0,11-0,14 nM). A ligação basal e a máxima estimulada é determinada na ausência e presença de 1 μM (hCB_2) ou 10 μM (hCB_1) de Win 55,212-2, respectivamente. As membranas são pré-incubadas durante 5 minutos com 56,25 μM (hCB_2) ou 112,5 μM (hCB_1) GDP antes da distribuição em placas (15 μM (hCB_2) ou 30 μM (hCB_1) GDP final). As placas são vortexadas e incubadas durante 60 minutos à temperatura ambiente, filtradas em Unifilters GFB (pré-ensopados em água) com o colector Tomtec ou Packard utilizando 3 mL de

tampão de lavagem (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, NaCl 50 mM, pH 7,0). Os filtros são secos durante 1 hora a 55 °C. A radioactividade (cpm) é contada num TopCount (Packard) após adicionar 65 µL/poço de líquido de cintilação MS-20. Os estudos de reversão de antagonista são efectuados do mesmo modo excepto que (a) é efectuada uma curva dose-resposta de agonista na presença de uma concentração constante de antagonista, ou (b) é efectuada uma curva dose-resposta de antagonista na presença de uma concentração constante de agonista.

Com base nos ensaios acima, é determinada a constante de dissociação (K_i) para um composto particular da invenção em relação a um receptor particular, utilizando a seguinte equação:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [rad] / K_d),$$

Em que IC₅₀ é a concentração do composto da invenção à qual foi observada 50% de substituição;

[rad] é a concentração de ligando radioactivo padrão ou de referência nesse momento; e

K_d é a constante de dissociação da ligação radioactiva para o receptor particular.

Utilizando os ensaios mencionados acima, é determinado o K_i para os receptores CB₁ humanos para a maioria dos compostos da invenção como estando na gama de 5-25 nM. O K_i para os receptores CB₂ humanos para a maioria dos compostos da invenção, é determinado como estando na gama de cerca de 0,7-3,5 nM. O EC₅₀ para os receptores CB₁ humanos para a maioria dos compostos da

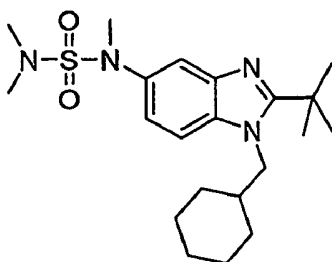
invenção é determinado como estando na gama de cerca de 24-84 nM. O $E_{\text{máx}}$ para os receptores CB₁ humanos, para a maioria dos compostos da invenção, é determinado como estando na gama de cerca de 105-116%.

EXEMPLOS

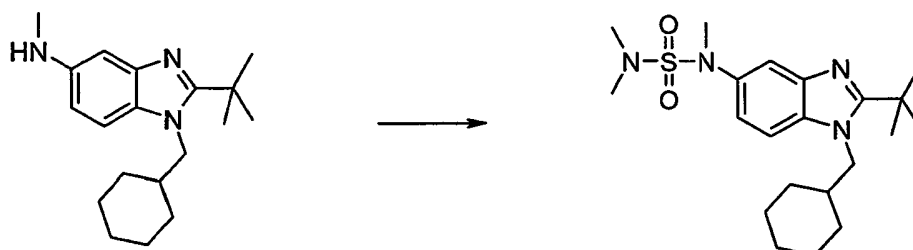
A invenção será descrita de seguida em maior detalhe através dos seguintes Exemplos que descrevem os métodos em que os compostos da presente invenção podem ser preparados, purificados, analisados e biologicamente testados e que não são para ser entendidos como limitantes da invenção.

Exemplo 1

***N*-[2-*terc*-Butil-1-(ciclo-hexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N,N',N'*-trimetilsulfamida**

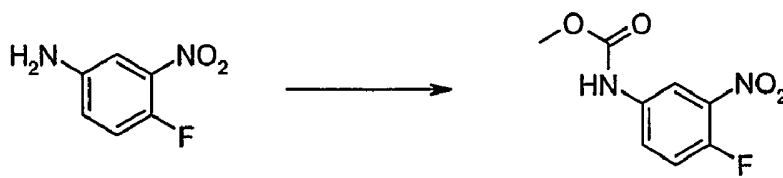


Passo A. N-[2-terc-Butil-1-(ciclo-hexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N,N',N'-trimetilsulfamida



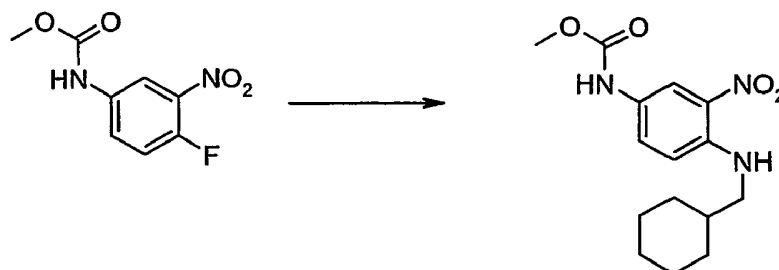
O 2-terc-Butil-1-(ciclo-hexilmetil)-N-metil-1H-benzimidazol-5-amina (40 mg, 0,133 mmol) (para a preparação, ver os seguintes passos B, C, D, E e F) e o cloreto de dimetilsulfamoilo (0,020 mL, 0,173 mmol) foram agitados em 3 mL de diclorometano contendo uma quantidade catalítica de DMAP de um dia para o outro à ta. O solvente foi evaporado. O produto foi purificado por HPLC de fase reversa utilizando CH₃CN/H₂O a 20-80% e depois liofilizado proporcionando o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 36 mg (52%); RMN de ¹H (400 MHz, METHANOL-D₄) δ 1,22 (m, 5H), 1,62 (m, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,67 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 3,29 (s, 3H), 4,44 (d, J=7,62 Hz, 2H), 7,64 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1H), 7,78 (d, J=1,95 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,98 Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)⁺ 407,3; Anal. Calculada para C₂₁H₃₄N₄O₂S + 1,3 TFA + 0,3 H₂O C, 50,60; H, 6,46; N, 10,00. Verificado: C, 50,64; H, 6,47; N, 10,15.

Passo B. (4-Fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo



O cloroformato de metilo (13,2 mL, 170,2 mmol) foi adicionado, gota a gota, a uma solução (0 °C) em diclorometano (200 mL) de 4-fluoro-3-nitroanilina (24,15 g, 154,7 mmol) e DIPEA (35 mL, 201 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente por um dia para o outro. A solução foi depois diluída com 200 mL de diclorometano e lavada com HCl 2 M, solução salina saturada e seca sob MgSO_4 anidro. O solvente foi concentrado e o produto foi directamente utilizado no próximo passo sem purificação posterior. Rendimento: 35,5 g (99%); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,81 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,72 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J=6,35, 2,64$ Hz, 1H).

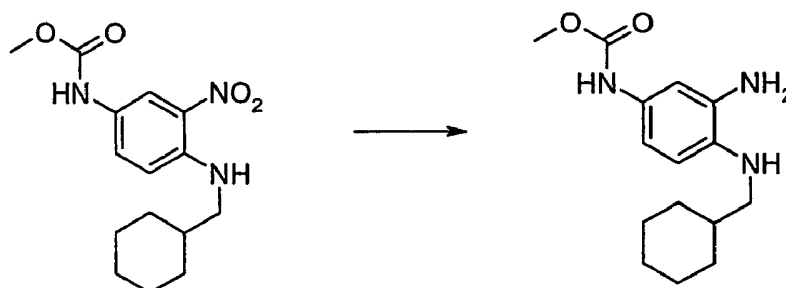
Passo C. {4-[(Ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}carbamato de metilo



O (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo (1,00 g, 4,67 mmol) e a ciclo-hexilmetilamina (0,730 mL, 5,60 mmol) foram

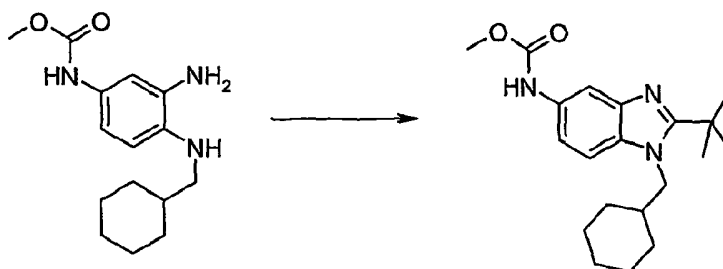
agitados em EtOH (20 mL) contendo TEA (1,0 mL, 7,00 mmol) a 75 °C durante 24 h. O solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução de KHSO₄ a 5%, solução de NaHCO₃ saturada, solução salina saturada e seco sob MgSO₄ anidro. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash utilizando 4:1/hex:EtOAc em sílica gel. Rendimento: 1,05 g (73%); RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMIO-D) δ 1,04 (ddd, J=24,02, 12,11, 2,93 Hz, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 3,14 (dd, J=6,44, 5,66 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,46 (m, 1H), 6,84 (d, J=9,37 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,05 (d, J=2,54 Hz, 1H), 8,09 (m, 1H).

Passo D. {3-Amino-4-[(ciclo-hexilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo



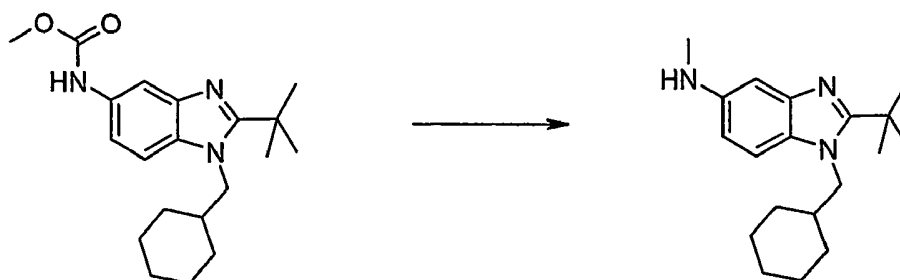
O {4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}carbamato de metilo (1,05 g, 3,42 mmol) foi dissolvido em 30 mL de EtOAc contendo uma quantidade catalítica de Pd/C a 10%. A solução foi agitada num dispositivo de hidrogenação de Parr sob atmosfera de H₂ (psi 40) à ta de um dia para o outro. A solução foi filtrada através de Celite e o solvente foi evaporado. O produto foi directamente utilizado no próximo passo sem purificação posterior. Rendimento: 950 mg (99%). EM (ESI) (M+H)⁺ 277,9.

Passo E. [2-terc-butil-1-(ciclo-hexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]carbamato de metilo



O {3-amino-4-[(ciclo-hexilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo (950 mg, 3,43 mmol) e o DMAP (100 mg, 0,858 mmol) foram dissolvidos em 25 mL de diclorometano. Foi adicionado, gota a gota, cloreto de trimetilacetilo (0,460 mL, 3,77 mmol) e a solução foi agitada à ta durante 1 h. O solvente foi concentrado. O resíduo foi dividido em duas porções e cada uma delas foi dissolvida em 3 mL de AcOH glacial num tubo selado. As soluções foram aquecidas a 150 °C utilizando um instrumento de microondas Personal Chemistry Smith Synthesizer durante três intervalos de 30 min (3 X 30 min). Os conteúdos dos dois tubos foram combinados e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução de NaHCO₃ saturada, solução salina saturada e seco sob MgSO₄ anidro. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash utilizando 3:1/diclorometano:éter dietílico. Rendimento: 656 mg (56%); RMN de ¹H (400 MHz, CLORÓFORMIO-D) δ 1,08 (m, 2H), 1,18 (m, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,65 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,73 (dd, J=5,96, 3,22 Hz, 2H), 2,02 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,10 (d, J=7,42 Hz, 2H), 6,64 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,79 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,59 (d, J=1,76 Hz, 1H).

Passo F. 2-*terc*-Butil-1-(ciclo-hexilmetil)-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-5-amina

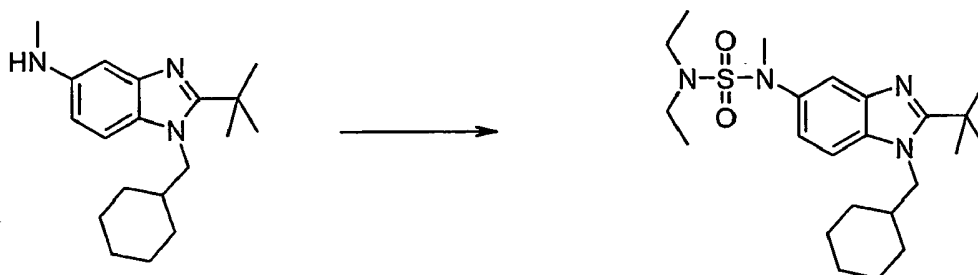


O [2-*terc*-butil-1-(ciclo-hexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]carbamato de metilo (650 mg, 1,89 mmol) foi dissolvido em 20 mL de THF a 0 °C sob azoto. Foi adicionado, gota a gota, HCl 1 M/éter (2,65 mL, 2,65 mmol) e a solução foi agitada a 0 °C durante 15 min. Foi adicionado lentamente LiAlH_4 (360 mg, 9,45 mmol) e a solução foi agitada à ta de um dia para o outro. A mistura reaccional foi arrefecida lentamente a 0 °C por adição de MeOH (5 mL) seguido por água (10 mL). A solução foi diluída com EtOAc e lavada com solução de NaHCO_3 saturada, solução salina saturada e seca sob MgSO_4 anidro.

O solvente foi evaporado e o produto foi utilizado directamente no Passo A sem purificação posterior. Rendimento: 544 mg (96%). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ 1,08 (s, 2H), 1,17 (m, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,64 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 4,06 (d, $J=7,62$ Hz, 2H), 6,60 (dd, $J=8,69$, 2,25 Hz, 1H), 7,00 (d, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=8,59$ Hz, 1H).

Exemplo 2

***N*-[2-*terc*-Butil-1-(ciclo-hexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*',*N*'-dietil-*N*-metilsulfamida**

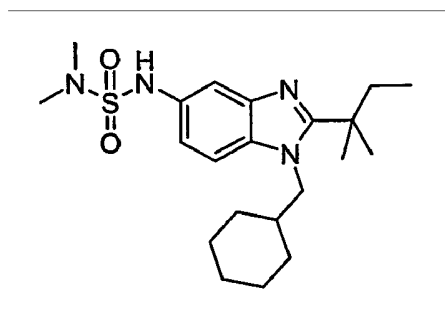


Foi adicionada, sequencialmente, uma solução de dietilamina (0,103 mL, 1,00 mmol) num 1 mL de diclorometano e TEA (0,140 mL, 1,00 mmol) a uma solução fria (0 °C) de SO₂Cl₂ (0,160 mL, 2,00 mmol) em diclorometano (1 mL) sob atmosfera de azoto. A solução foi depois agitada à ta durante 3 h. A solução foi lavada com solução de KHSO₄ a 5%, solução salina saturada e seca sob MgSO₄ anidro. O solvente foi concentrado. O resíduo foi depois dissolvido em 1 mL de diclorometano, ao qual foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2-*terc*-butil-1-(ciclo-hexilmetil)-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-5-amina (25 mg, 0,0835 mmol) e DMAP (catalítico) em 1 mL de diclorometano. A solução foi agitada à ta durante 24 h. O produto foi purificado por HPLC de fase reversa utilizando CH₃CN/H₂O 30-80% e liofilizado proporcionando o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 15 mg (33%); RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-D₄) δ1,13 (t, J=7,13 Hz, 6H), 1,24 (m, 5H), 1,63 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,70 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 4,46 (d, J=7,62 Hz, 2H), 7,61 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,78 (d, J=1,95 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,98 Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)⁺ 435,2; Anal. Calculado para C₂₃H₃₈N₄O₂S + 1,2 TFA +

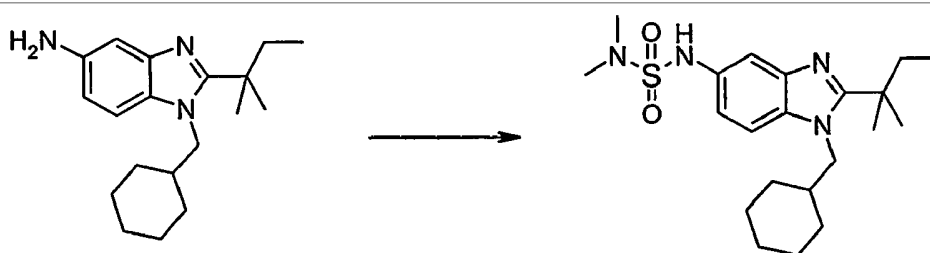
0,8 H₂O C, 52,07; H, 7,02; N, 9,56. Verificado: C, 52,00; H, 7,01; N, 9,55.

Exemplo 3

***N'*-[1-(ciclo-hexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N,N*-dimetil-sulfamida**



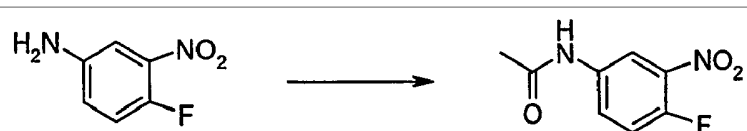
Passo A. *N'*-[1-(Ciclo-hexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N,N*-dimetil-sulfamida



O DMAP (80,1 mg, 0,65 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-(ciclo-hexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (69,5 mg, 0,18 mmol) (para a preparação, ver os próximos passos B, C, D, E e F) em acetonitrilo (10 mL) a 0 °C, seguido por adição de cloreto de dimetilsulfamoílo (22 µL, 28,7 mg,

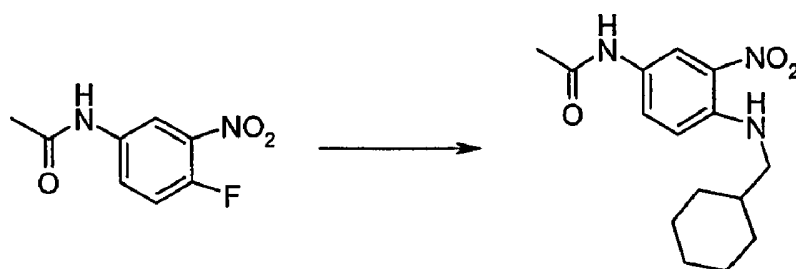
0,20 mmol). A mistura resultante foi aquecida, a refluxo, durante 20 h e depois terminada com MeOH (2 mL). Após evaporação do solvente, o resíduo foi dissolvido em EtOAc (100 mL) e lavado com solução aquosa de NaCl (10 mL) e seco sob Na₂SO₄. Após filtração e evaporação, o resíduo foi purificado por MPLC (hexanos/EtOAc 1:11, como eluente em sílica gel), para proporcionar o composto do título como um sólido branco (56,2 mg, 76%), que foi convertido num sólido branco como um sal de TFA. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,84 (t, J=7,52 Hz, 3 H), 1,24 (m, 5 H), 1,64 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,71 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 2,01 (q, J=7,55 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,82 (s, 6H), 4,44 (d, J=7,81 Hz, 2H), 7,37 (dd, J=8,98, 2,1 5 Hz, 1H), 7,69 (d, J=2,15 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8,98 Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)⁺: 407,3; Anal. Calculada para C₂₁H₃₁N₄O₂S + TFA 1,0 + H₂O 0,2: C, 52,70; H, 6,81; N, 10,69. Verificado: C, 52,70; H, 6,66; N, 10,45.

Passo B. N-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida



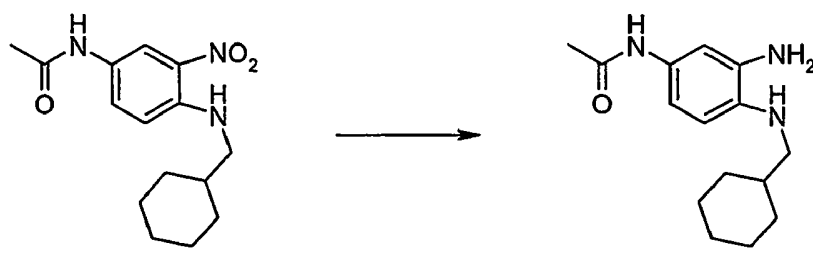
Foi adicionada, em porções, 4-fluoro-3-nitro-anilina (45,0 g, 288,2 mmol) a anidrido acético (150 mL) à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. O sólido branco foi recolhido e seco *in vacuo* para proporcionar o composto do título (42,0 g, 70%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,23 (s, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,50 (s ampla, 1 H), 7,87 (m, 1H), 8,23 (dd, J=6,44, 2,73 Hz, 1H).

Passo C. *N*-{4-[(Ciclo-hexilmetil) amino]-3-nitrofenil}acetamida



A ciclo-hexilmetilamina (2,86 mL, 2,49 g, 22,0 mmol) foi adicionada a uma mistura de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (3,96 g, 20,0 mmol) e carbonato de sódio (4,66 g, 44 mmol) em EtOH (50 mL) à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi aquecida durante 48 h a 60 °C e diluída com H₂O (800 mL). O sólido laranja foi removido por precipitação e recolhido para proporcionar o produto desejado (6,60 g, 100%). EM (ESI) (M+H)⁺: 292,32.

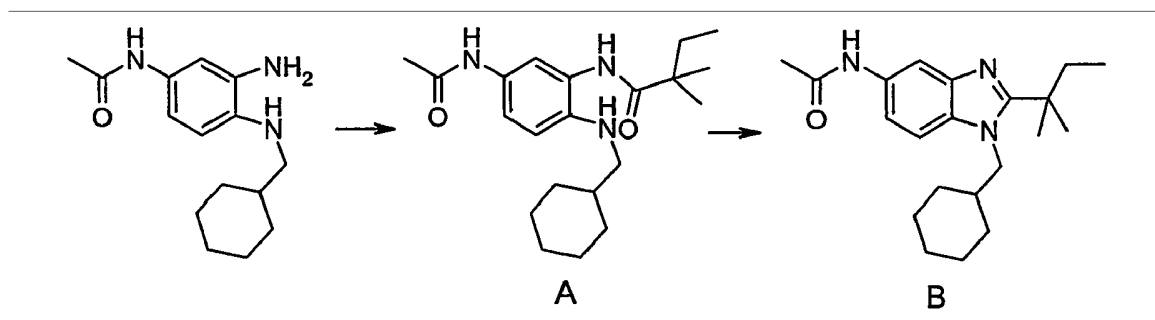
Passo D. *N*-{3-Amino-4-[(ciclo-hexilmetil) amino]fenil}-acetamida



O produto em bruto acima *N*-{4-[(ciclo-hexilmetil) amino]-3-nitrofenil}acetamida (6,60 g) foi hidrogenado em acetato de

etilo (300 mL), catalisado por Pd/C a 10% (0,5 g) a 20-30 psi de H₂ num agitador de Parr durante 4,5 h à temperatura ambiente. Após filtração através de celite e concentração, foram obtidas 5,08 g (97%) de um sólido roxo que foi utilizado no próximo passo sem purificação. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (m, 2H), 1,24 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,91 (d, *J*=6,64 Hz, 2H), 3,37 (s ampla, 3 H), 6,56 (d, *J*=8,40 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,30, 2,25 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,12 (d, *J*=2,34 Hz, 1H). EM (ESI) (M+H)⁺: 262,31.

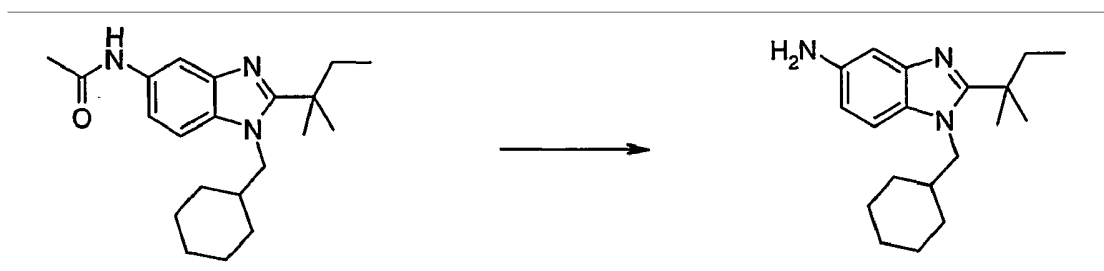
Passo E. *N*-[1-(ciclo-hexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida



O DMAP (0,65 g, 5,3 mmol) foi adicionado a uma suspensão de *N*-{3-amino-4-[(ciclo-hexilmetil)amino]fenil}acetamida (2,09 g, 8,0 mmol) em diclorometano (40 mL) a -10 °C, seguido por adição de cloreto de 2,2-dimetilbutirilo (1,51 g, 11,2 mmol). A mistura resultante foi agitada, de um dia para o outro, à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente, foram obtidas 4,14 g de um sólido castanho, que foi consistente com o produto de ligação A desejado. EM (ESI) (M+H)⁺ = 360,07. Foram dissolvidas 308,1 mg do produto A em bruto acima em 1,2-dicloroetano (5 mL) num tubo de teste tapado com Teflon. O tubo foi irradiado por microondas

durante 3 h a 170 °C. Após evaporação do solvente, o resíduo foi dissolvido em EtOAc (100 mL), lavado com solução aquosa de NaOH 2 N (10 mL), solução aquosa de NaCl saturada (10 mL) e seco sob Na₂SO₄. Após filtração e evaporação, o resíduo foi purificado por MPLC (hexanos/EtOAc 1:1 como eluente em sílica gel), para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo claro (111,0 mg, 55%), que foi convertido num sólido branco como um sal de TFA. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0,84 (t, J=7,52 Hz, 3H), 1,25 (m, 5H), 1,63 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,70 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 2,01 (q, J=7,42 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,18 (s, 3 H), 4,44 (d, J=7,81 Hz, 2H), 7,50 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1H), 7,84 (d, J=9,18 Hz, 1H), 8,44 (d, J=1,76 Hz, 1H). EM (ESI) (M+H)⁺: 342,05.

Passo F. 1-(ciclo-hexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-amina

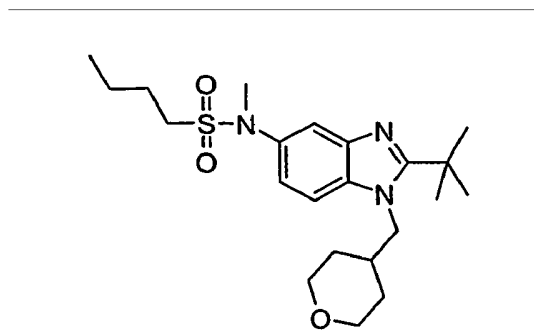


A N-[1-(ciclo-hexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acetamida (110,0 mg, 0,32 mmol) foi dissolvida em EtOH (3 mL) e HCl 2 M (2 mL) num tubo de teste tapado com Teflon. O tubo foi irradiado por microondas durante 45 min a 120 °C. Após evaporação do solvente, o composto do título foi obtido como um sólido branco cinzento (117,8 mg, 100%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J=7,52 Hz, 3H), 1,27 (m, 5H), 1,66

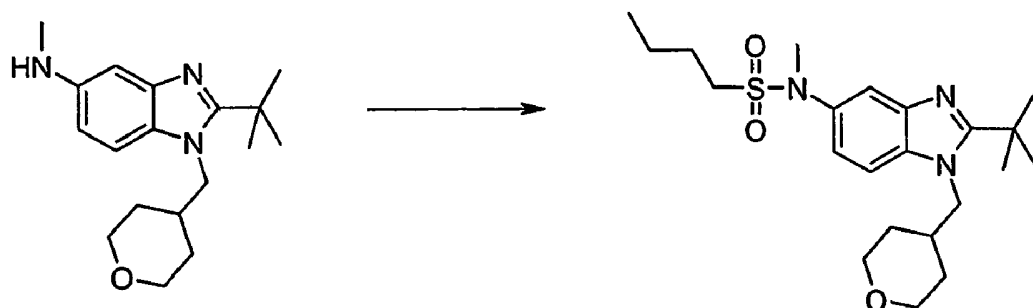
(m, 3H), 1,71 (s, 6H), 1,78 (m, 2H), 2,05 (q, $J=7,42$ Hz, 2 H), 2,13 (m, 1H), 4,53 (d, $J=7,62$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J=8,79, 1,56$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=1,76$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=8,79$ Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)⁺: 300,05.

Exemplo 4

***N*-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilbutano-1-sulfonamida**



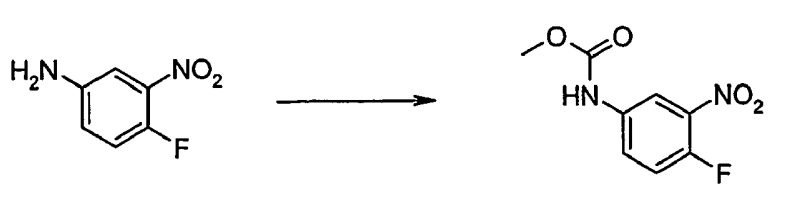
Passo A: *N*-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilbutano-1-sulfonamida



A 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (para preparação ver os Passos B, C, D,

E e F seguintes) (38 mg, 0,126 mmol) e cloreto de 1-butanossulfonilo (0,025 mL, 0,189 mmol) foram agitados em 3 mL de DCM contendo uma quantidade catalítica de DMAP à ta de um dia para o outro. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado através de HPLC de fase reversa utilizando CH₃CN/H₂O a 10-60% e liofilizado, proporcionando o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 39 mg (58%). RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-D₄): δ 0,88-0,94 (m, J=7,42, 7,42 Hz, 3H), 1,43 (dq, J=15,06, 7,41 Hz, 2H), 1,53-1,59 (m, 2H,) 1,59-1,66 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,71-1,77 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,35 (dt, J=11,52, 2,73 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,93 (d, J=3,12 Hz, 1H), 3,96 (d, J=3,71 Hz, 1H), 4,54 (d, J=7,42 Hz, 2H), 7,69 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,81 (d, J=1,56 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,98 Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)⁺ 422,2; Anal. Calculada para C₂₂H₃₅N₃O₃S + 1,3 TFA + 1,2 H₂O: C, 49,96; H, 6,60; N, 7,10. Verificado: C, 49,98; H, 6,67; N, 6,83.

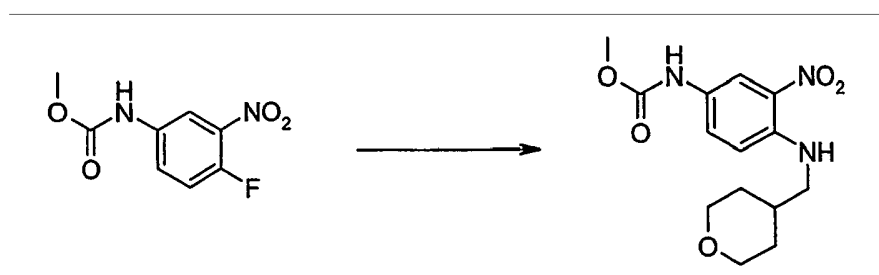
Passo B: (4-Fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo



Foi adicionado, gota a gota, cloroformato de metilo (13,2 mL, 170,2 mmol) a uma solução fria (0 °C) em diclorometano (200 mL) de 4-fluoro-3-nitroanilina (24,15 g, 154,7 mmol) e DIPEA (35 mL, 201 mmol). A mistura reaccional foi agitada à ta de um dia para o outro.

A solução foi depois diluída com 200 mL de diclorometano e lavada com HCl 2 M, solução salina saturada e seca sob MgSO₄ anidro. O solvente foi concentrado e o produto foi utilizado directamente no próximo passo sem purificação posterior. Rendimento: 35,5 g (99%). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ 3,81 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,72 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=6,35, 2,64 Hz, 1H).

Passo C: {3-Nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo

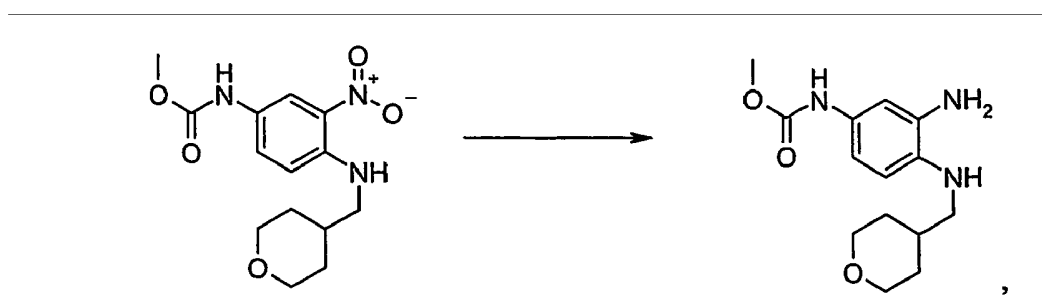


O (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo (2,0 g, 9,32 mmol) e 4-aminometiltetra-hidropirano (1,28 g, 11,2 mmol) foram agitados em 50 mL de EtOH contendo TEA (2,0 mL, 14,0 mmol) a 75 °C durante 48 h. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução aquosa de KHSO₄ de 5%, solução aquosa de NaHCO₃ saturada, solução salina saturada e seco sob MgSO₄ anidro. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel utilizando 1:1/hexanos:EtOAc como eluente.

Rendimento: 2,53g (88%). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMIO-D): δ 1,42 (ddd, J=25,24, 12,06, 4,49 Hz, 2H), 1,73 (d, J=1,76 Hz, 1H), 1,76 (d, J=1,95 Hz, 1H), 1,88-2,01 (m, 1H), 3,22 (dd, J=6,74, 5,57 Hz, 2H), 3,42 (td, J=11,86, 2,05 Hz, 2H), 3,78 (s,

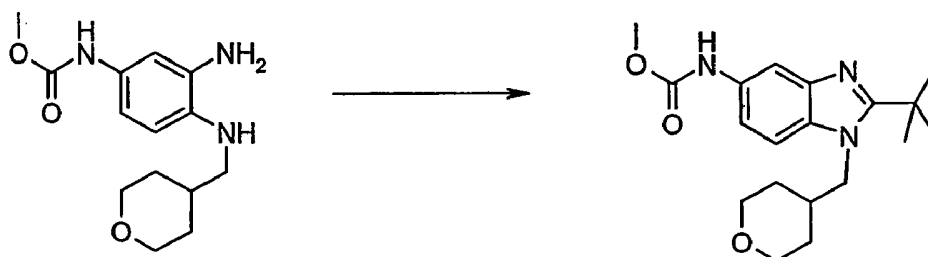
3H), 4,01 (d, $J=4,30$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J=3,51$ Hz, 1H), 6,48 (br.s, 1H), 6,85 (d, $J=9,37$ Hz, 1H), 7,65 (br.s, 1H), 8,03-8,09 (m, 2H).

Passo D: {3-Amino-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo



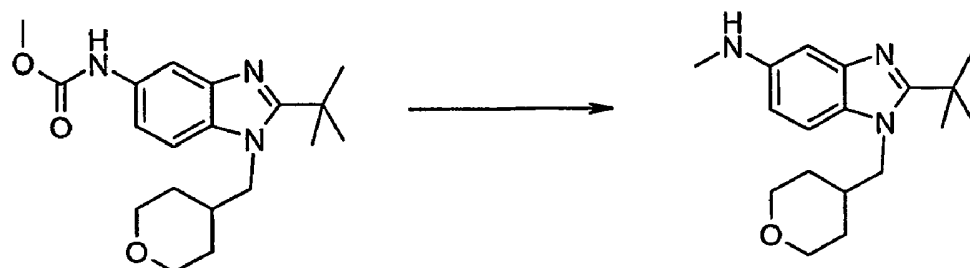
O {3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo (2,53 g, 8,18 mmol) foi dissolvido em 50 mL de EtOAc contendo uma quantidade catalítica de Pd/C a 10%. A solução foi agitada, sob atmosfera de H_2 (40 psi), utilizando um dispositivo de hidrogenação de Parr, de um dia para o outro, à ta. A solução foi filtrada através de celite e o solvente foi evaporado. Rendimento: 2,29 g (99%). RMN de 1H (400 MHz, CLORÓFORMIO-D): δ 1,40 (ddd, $J=25,09, 12,01, 4,49$ Hz, 2H), 1,70-1,74 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,99 (d, $J=6,64$ Hz, 2H), 3,34 (br.s, 2H), 3,41 (dt, $J=11,81, 2,15$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3 H), 3,99 (d, $J=3,51$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J=3,51$ Hz, 1H), 6,38 (br.s, 1H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,62-6,68 (m, 1H), 6,95 (br.s, 1H).

Passo E: [2-terc-butil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]carbamato de metilo



O {3-amino-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo (2,29 g, 8,20 mmol) e DMAP (0,20 g, 1,64 mmol) foram dissolvidos em 75 mL da DCM. Foi adicionado, gota a gota, cloreto de trimetilacetilo (1,10 mL, 9,02 mmol) e a solução foi agitada à ta durante 2 h. A solução foi lavada com solução de NaHCO₃ aquosa, solução salina saturada e seca sob MgSO₄ anidro. O resíduo foi dissolvido em 25 mL de AcOH e foi aquecido a 125 °C durante 1 h, utilizando um dispositivo de microondas Personal Chemistry. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução aquosa de NaHCO₃, solução salina saturada e seco sob MgSO₄ anidro. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, utilizando 4:3/hexanos:acetona como eluente. Rendimento: 1,81 g (64%). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ 1,48-1,54 (m, 4H) 1,56 (s, 9H) 2,23-2,35 (m, 1H) 3,27-3,35 (m, 2H) 3,78 (s, 3 H) 3,96 (t, J=2,93 Hz, 1H) 3,99 (t, J=3,03 Hz, 1H) 4,18 (d, J=7,42 Hz, 2H) 6,63 (br.s, 1H) 7,24-7,28 (m, 1H) 7,41 (br.s, 1H) 7,61 (d, J=1,95 Hz, 1H).

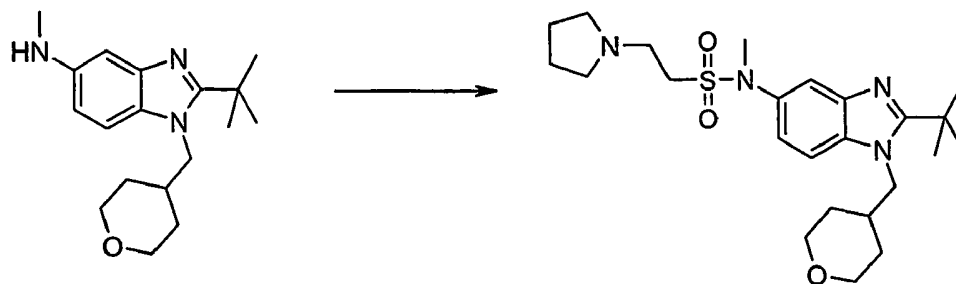
Passo F: 2-terc-Butilutil-N-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina



O [2-terc-butil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]carbamato de metilo (1,80 g, 5,21 mmol) foi dissolvido em 75 mL de THF a 0 °C. Foi adicionado, gota a gota, HCl 1 M/éter (7,3 mL, 7,29 mmol) e a solução foi agitada a 0 °C durante 15 min. Foi adicionado lentamente LiAlH_4 (988 mg, 26,1 mmol) e a solução foi agitada à ta de um dia para o outro. A reacção foi arrefecida rapidamente para 0 °C por adição de MeOH (5 mL) seguida por água (10 mL) e a solução foi deixada a agitar à ta durante 30 min. Foi adicionado Na_2SO_4 anidro (10 g) e a solução foi agitada à ta durante mais 30 min. A solução foi filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução aquosa de NaHCO_3 , solução salina saturada e seco sob MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado. Rendimento: 1,54g (98%). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ 1,49-1,53 (m, 4H), 1,53-1,57 (m, 9H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,26-3,35 (m, 2H), 3,95 (t, $J=3,03$ Hz, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 4,13 (d, $J=7,42$ Hz, 2 H), 6,61 (dd, $J=8,59$, 2,15 Hz, 1H), 6,99 (d, $J=1,95$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=8,59$ Hz, 1H).

Exemplo 5:

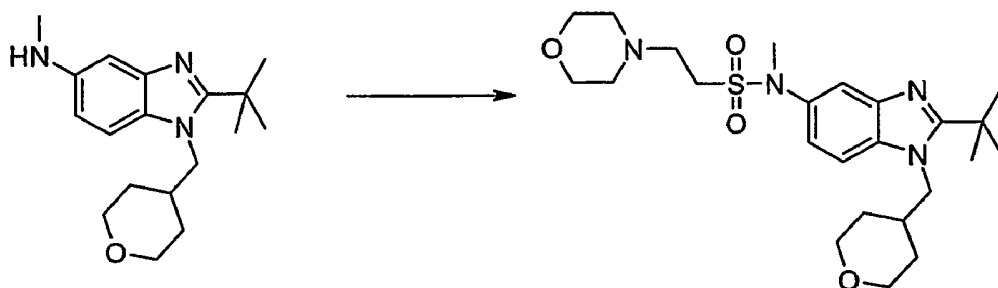
***N*-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metil-2-pirrolidin-1-iletanossulfonamida**



A 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (30 mg, 0,0996 mmol) foi dissolvida em 2 mL de DCE contendo piridina (0,012 mL, 0,149 mmol). Foi adicionado cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonilo (0,012 mL, 0,129 mmol) e a solução foi agitada à ta durante 3 h. Foi adicionada pirrolidina (0,080 mL, 0,996 mmol) e a solução foi agitada à ta durante 3 h. A solução foi lavada com solução aquosa de NaHCO₃, solução salina saturada e seca sob MgSO₄ anidro. O produto foi purificado por HPLC de fase reversa utilizando CH₃CN/H₂O a 10-50% e liofilizado, proporcionando o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 44 mg (77%). RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,50-1,56 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,32-2,43 (m, 1H), 3,06-3,21 (m, 2H), 3,35 (td, J=11,67, 2,25 Hz, 2H), 3,45 (s, 3 H), 3,63-3,77 (m, 6H), 3,93 (d, J=3,12 Hz, 1H), 3,96 (d, J=3,12 Hz, 1H), 4,53 (d, J=7,62 Hz, 2H), 7,66 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1H), 7,84 (d, J=1,56 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,98 Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)+463,1.

Exemplo 6:

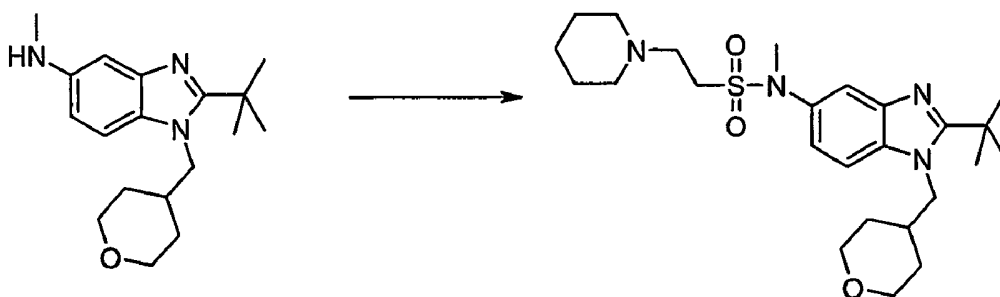
***N*-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N* metil-2-morfolin-4-iletanossulfonamida**



Seguindo o mesmo processo que no Exemplo 5, utilizando 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (36 mg, 0,119 mmol), cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonilo (0,015 mL, 0,143 mmol), piridina (0,015 mL, 0,179 mmol) e morfolina (0,050 mL, 0,595 mmol) em 3 mL de DCE. O produto foi purificado através de HPLC de fase reversa, utilizando CH₃CN/H₂O a 10-50% e liofilizado, proporcionando o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 42 mg (50%). RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,51-1,57 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 2,33-2,42 (m, 1H), 3,31-3,40 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,89 (br.s, 2H), 3,93 (d, J=3,51 Hz, 1H), 3,96 (d, J=2,34 Hz, 1H), 4,55 (d, J=7,62 Hz, 2H), 7,70 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1H), 7,86 (d, J=2,15 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,98 Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)⁺479,0; Anal. Calculada para C₂₄H₃₈N₄O₄S + TFA 2,5 + H₂O 1,0: C, 44,56; H, 5,48; N, 7,17. Verificado: C, 44,53; H, 5,38; N, 7,26.

Exemplo 7

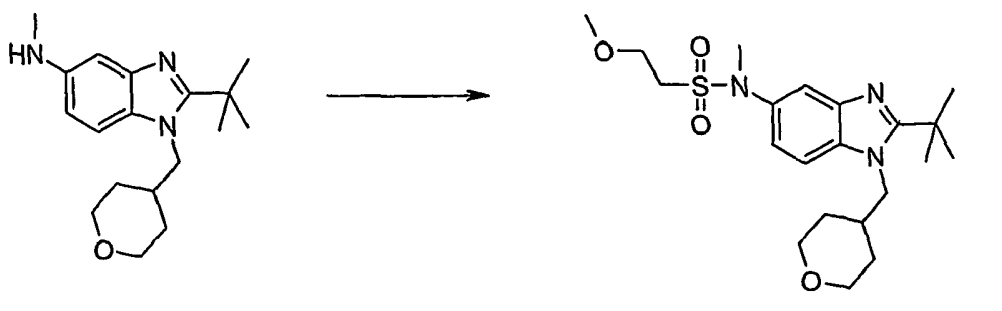
***N*-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metil-2-piperidin-1-iletanossulfonamida**



Seguindo o mesmo processo que no Exemplo 5, utilizando 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (130 mg, 0,431 mmol), cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonilo (0,054 mL, 0,517 mmol), piridina (0,052 mL, 0,647 mmol) e piperidina (0,213 mL, 2,16 mmol) em 5 mL de DCE. O produto foi purificado através de HPLC de fase reversa, utilizando CH₃CN/H₂O a 10-50% e liofilizado, proporcionando o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 52 mg (20%). RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,52-1,58 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,70 (s, 9H), 1,73-1,84 (m, 3H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,98 (t, J=11,72 Hz, 2H) 3,35 (td, J=11,57, 2,44 Hz, 2H) 3,45 (s, 3H) 3,50-3,53 (m, 2H), 3,54-3,59 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,93 (d, J=3,12 Hz, 1H), 3,96 (d, J=2,15 Hz, 1H), 4,56 (d, J=7,42 Hz, 2H), 7,71 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,89 (d, J=1,76 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,98 Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)⁺477,0; Anal. Calculada para C₂₅H₄₀N₄O₃S + TFA 3,4 + H₂O 0,9: C, 43,38; H, 5,17; N, 6,36. Verificado: C, 43,41; H, 5,14; N, 6,36.

Exemplo 8

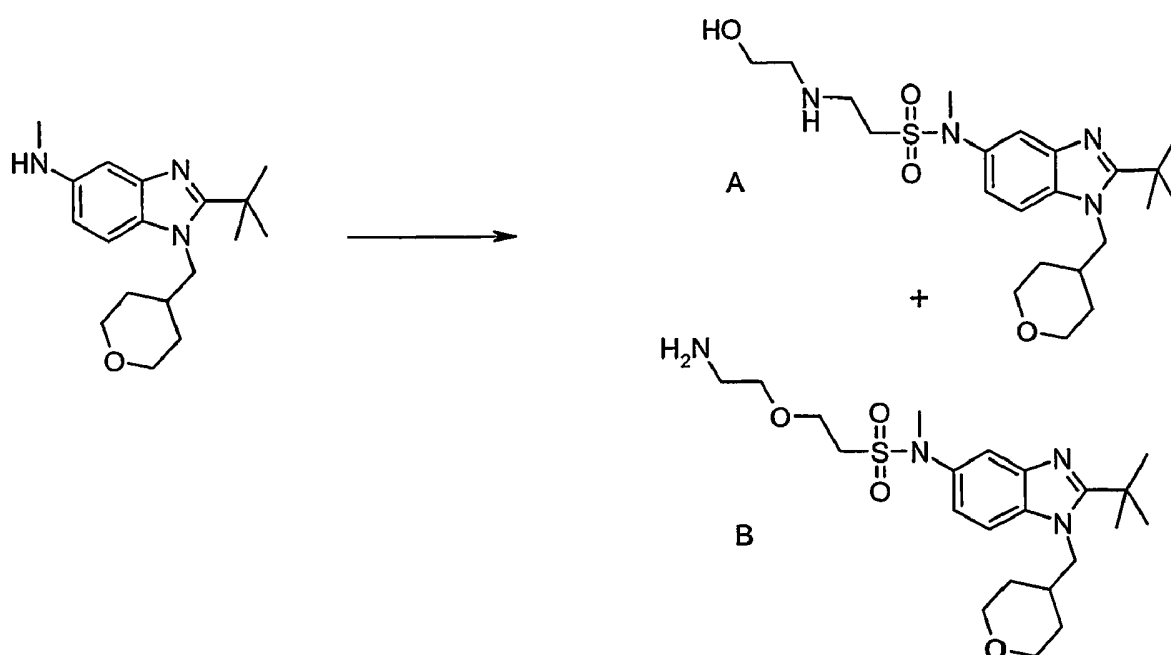
***N*-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-2-metoxi-*N*-metiletanossulfonamida**



Seguindo o mesmo processo que no Exemplo 5, utilizando 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (60 mg, 0,199 mmol), cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonilo (0,024 mL, 0,299 mmol), piridina (0,024 mL, 0,299 mmol) e NaOMe 2 M/MeOH (0,5 mL) em 3 mL de DCE. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃, solução salina saturada e seco sob MgSO₄ anidro. O produto foi purificado por HPLC de fase reversa utilizando CH₃CN/H₂O a 10-50% e liofilizado, proporcionando o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 20 mg (20%). RMN de ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,52-1,57 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 2,35-2,41 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,75 (t, J=5,57 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=3,51 Hz, 1H), 3,95 (d, J=3,71 Hz, 1H), 4,52 (d, J=7,62 Hz, 2H), 7,66 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,83 (d, J=1,95 Hz, 1H), 7,92 (d, J=9,18 Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)⁺ 424,0; Anal. Calculada para C₂₁H₃₃N₃O₄S + TFA 1,2 + H₂O 0,9: C, 48,74; H, 6,29; N, 7,29. Verificado: C, 48,69; H, 6,19; N, 7,50.

Exemplo 9

Produto A: *N*-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-2-[(2-hidroxietil) amino]-*N*-metiletanossulfonamida
 Produto B: 2-(2-Aminoetoxi)-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metiletanossulfonamida

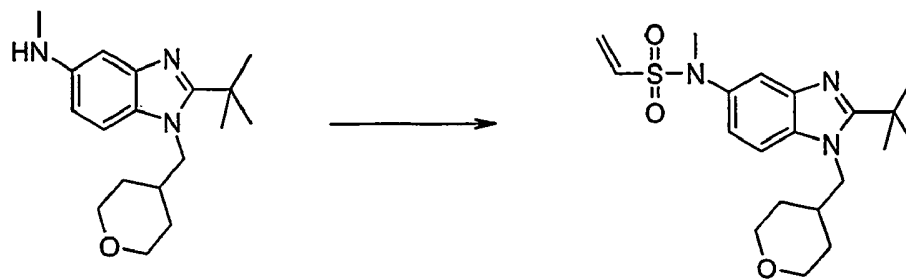


Seguindo o mesmo processo que no Exemplo 5, utilizando 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (33 mg, 0,109 mmol), cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonilo (0,014 mL, 0,131 mmol), piridina (0,013 mL, 0,164 mmol) e etanolamina (0,066 mL, 1,09 mmol) em 3 mL de DCE. O produto foi purificado por HPLC de fase reversa utilizando CH₃CN/H₂O a 10-50% e liofilizado, proporcionando os compostos do título como os sais de TFA correspondentes. Rendimento: Produto A: 37 mg (60%); Produto B: 14 mg (23%). Produto A: RMN de ¹H (400

MHz, METANOL-D₄): δ 1,51-1,57 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,68 (s, 9 H), 2,33-2,42 (m, 1H), 3,16-3,21 (m, 2 H), 3,35 (td, J=11,57, 2,44 Hz, 2H), 3,45 (s, 3 H), 3,49-3,55 (m, 2H), 3,59-3,64 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 2 H), 3,93 (d, J=3,12 Hz, 1H), 3,96 (d, J=2,73 Hz, 1H), 4,54 (d, J=7,62 Hz, 2H), 7,68 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1H), 7,85 (d, J=1,56 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,79 Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)⁺453,0; Anal. Calculada para C₂₂H₃₆N₄O₄S + TFA 2,6 + H₂O 1,5: C, 42,10; H, 5,40; N, 7,22. Verificado: C, 42,02; H, 5,25; N, 7,41. Produto B: RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,50-1,56 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,66 (s, 9H), 2,33-2,41 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,18 (t, J=5,66 Hz, 2H), 3,31-3,40 (m, 4H), 3,62 (t, J=5,57 Hz, 2H), 3,90-3,97 (m, 4 H), 4,47 (d, J=7,62 Hz, 2H), 6,90 (d, J=2,34 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=9,37, 2,34 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,37 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 453,0; Anal. Calculada para C₂₂H₃₆N₄O₄S + TFA 1,5: C, 48,15; H, 6,06; N, 8,97. Verificado: C, 48,34; H, 6,22; N, 8,57.

Exemplo 10

N-[2-terc-Butil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N metiletilenosulfonamida

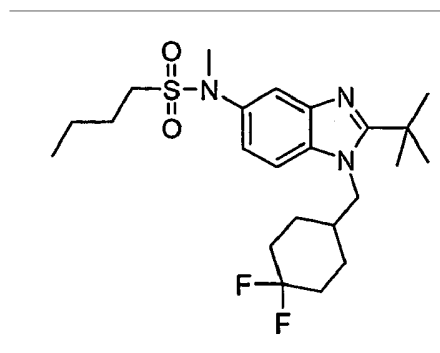


Seguindo o mesmo processo que no Exemplo 5, utilizando 2-terc-butil-N-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-

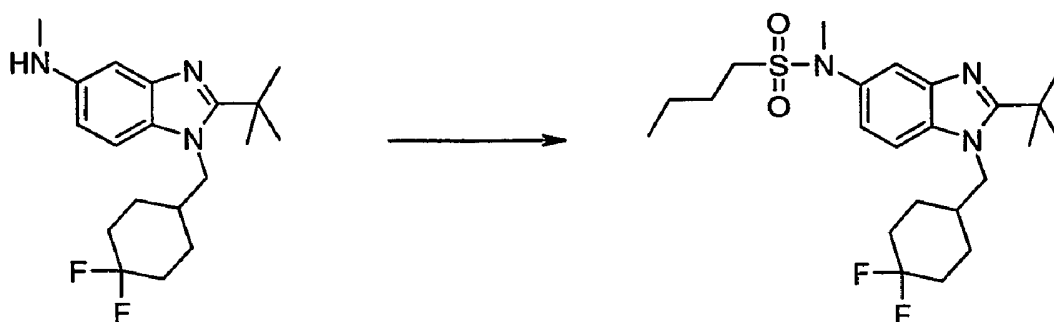
benzimidazol-5-amina (49 mg, 0,163 mmol), cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonilo (0,022 mL, 0,212 mmol), piridina (0,020 mL, 0,245 mmol) e amónia 2 M/EtOH (0,5 mL) em 3 mL de DCE. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃, solução salina saturada e seco sob MgSO₄ anidra. O produto foi purificado através de HPLC de fase reversa, utilizando CH₃CN/H₂O a 10-60% e liofilizado, proporcionando o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 34 mg (41%). RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,52-1,58 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 2,34-2,43 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,93 (d, J=3,12 Hz, 1H), 3,95 (d, J=3,52 Hz, 1H), 4,55 (d, J=7,42 Hz, 2H), 6,10 (d, J=8,79 Hz, 1H), 6,13 (d, J=2,15 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=16,50, 10,06 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,76 (d, J=1,56 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,98 Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)⁺ 392,0; Anal. Calculada para C₂₀H₂₉N₃O₃S + TFA 1,3 + H₂O 0,3, C, 49,79; H, 5,71; N, 7,71. Verificado: C, 49,81; H, 5,77; N, 7,74.

Exemplo 11

N-(2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il)-N-metilbutano-1-sulfonamida

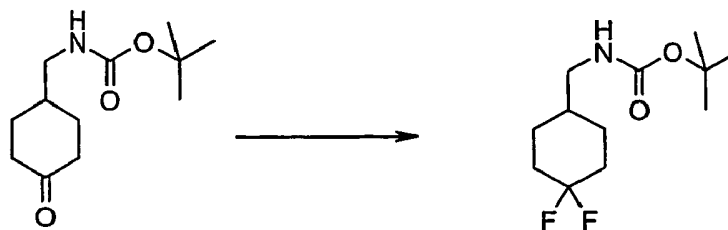


Passo A: *N*-{2-*terc*-Butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}-*N*-metilbutano-1-sulfonamida



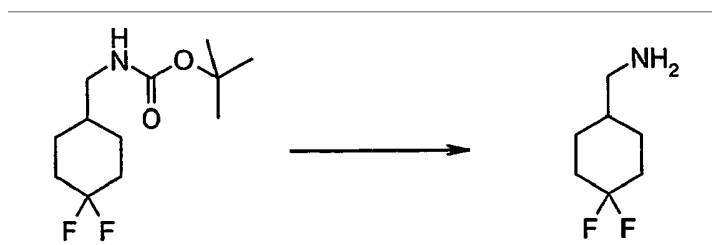
A 2-*terc*-butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-5-amina (para preparação ver os Passos B, C, D, E, F e G seguintes) (46 mg, 0,137 mmol) e cloreto de 1-butanossulfonilo (0,063 mL, 0,411 mmol) foram agitados em 3 mL de DCM, contendo uma quantidade catalítica de DMAP, à ta durante 6 h. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por HPLC de fase reversa utilizando CH₃CN/H₂O a 10-75% e liofilizado, proporcionando o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 48 mg (62%). RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-D₄): δ 0,92 (t, J=7,32 Hz, 3H), 1,43 (td, J=14,94, 7,42 Hz, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,70-1,76 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,56 (d, J=7,62 Hz, 2H), 7,69 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,82 (d, J=1,76 Hz, 1H), 7,96 (d, J=9,18 Hz, 1H); EM (ESI) (M+H)⁺456.

Passo B: *terc*-Butil[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]carbamato



Foi dissolvido ciclo-hexano de 4-N-boc-aminometilo (1,00 g, 4,4 mmol) em 30 mL de DCM a 0 °C. Foi adicionado, gota a gota, DAST (1,45 mL, 11,0 mmol) e a solução foi agitada à ta de um dia para o outro. A solução foi lavada com solução aquosa de KHSO₄ a 5%, solução aquosa saturada de NaHCO₃, solução salina saturada e seca sob MgSO₄ anidro. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia flash em sílica gel, utilizando 3:1/hexanos:EtOAc como eluente. Rendimento: 508 mg (46%). RMN de ¹H (400 MHz, CLORÓFORMIO-D): δ 1,19-1,36 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,59-1,75 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 2H), 2,01-2,16 (m, 2H), 3,03 (t, J=6,54 Hz, 2H), 4,62 (br.s, 1H).

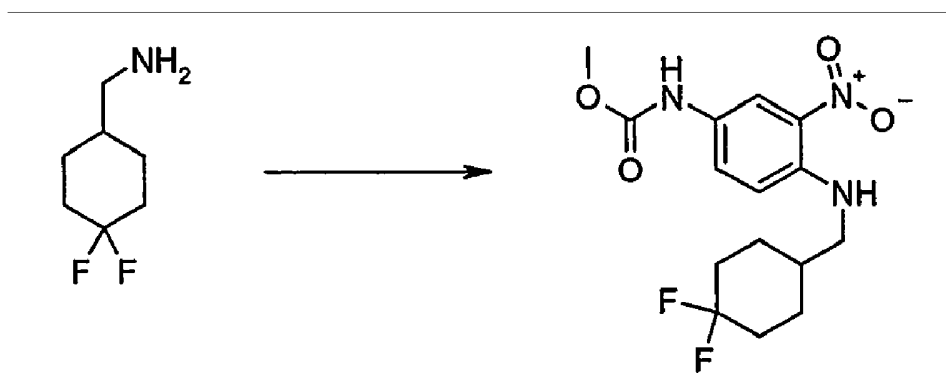
Passo C: Cloridrato de [(4,4-difluorociclo-hexil)metil]amina



O [(4,4-difluorociclo-hexil)metil]carbamato de ***terc*-Butil**utilo (505 mg, 2,03 mmol) foi agitado em 5 mL de HCl 1

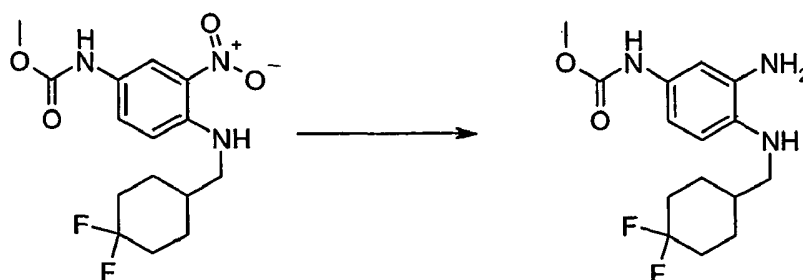
M/AcOH à ta durante 2 h. O solvente foi evaporado. O resíduo foi lavado com éter, filtrado e seco. Rendimento: 330 mg (88%). RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- D_4): δ 1,28-1,40 (m, 2H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,84 (d, $J=3,12$ Hz, 2H), 1,86-1,89 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 2H), 2,85 (d, $J=7,03$ Hz, 2H).

Passo D: (4-{[(4,4-Difluorociclo-hexil)metil]amino}-3-nitrofenil)carbamato de metilo



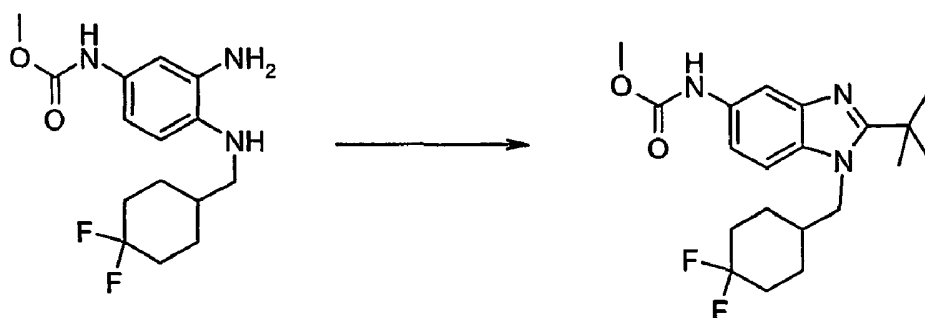
Seguindo o mesmo processo que no Passo C do Exemplo 4, utilizando cloridrato de [(4,4-difluorociclo-hexil)metil]amina (210 mg, 1,12 mmol), (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo (200 mg, 0,934 mmol) e TEA (0,390 mL, 2,80 mmol) em 10 mL de EtOH. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash de sílica gel, utilizando éter a 5%/DCM, como eluente. Rendimento: 200 mg (62%). RMN de ^1H (400 MHz, CLORÓFORMIO- D): δ 1,34-1,47 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,90-1,93 (m, 1H), 1,94-1,97 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 2H), 3,23 (dd, $J=6,64, 5,66$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,48 (br.s, 1H), 6,83 (d, $J=9,18$ Hz, 1H), 7,66 (br.s, 1H), 8,05 (br.s, 1H), 8,07 (d, $J=2,54$ Hz, 1H).

Passo E: (3-Amino-4-{[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]amino}fenil)carbamato de metilo



Seguindo o mesmo processo que no Passo C do Exemplo 4, utilizando (4-{[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]amino}-3-nitrofenil)carbamato de metilo (200 mg, 0,583 mmol) e uma quantidade catalítica de Pd/C a 10% em 20 mL de EtOAc. Rendimento: 185 mg (99%).
EM (ESI) (M+H)⁺ 314,29.

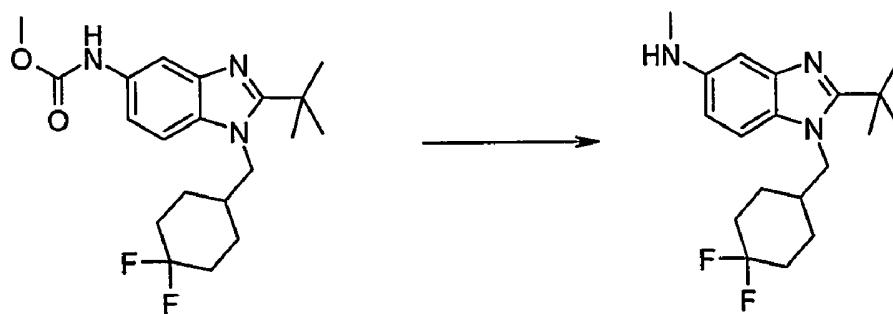
Passo F: {2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbamato de metilo



O (3-amino-4-{[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]amino}fenil)carbamato de metilo (185 mg, 0,590 mmol)

e DMAP (15 mg, 0,118 mmol) foram dissolvidos em 10 mL de DCM. Foi adicionado, gota a gota, cloreto de trimetilacetilo (0,080 mL, 0,649 mmol) e a solução foi agitada à ta durante 2 h. A solução foi lavada com solução aquosa de NaHCO₃, solução salina saturada e seca sob MgSO₄ anidro. O solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em 4 mL de DCE e foi adicionado P₂O₅ (catalítico) e a solução foi aquecida a 125 °C durante 1 h, utilizando um dispositivo de microondas Personal Chemistry. A solução foi lavada com solução aquosa de NaHCO₃, solução salina saturada e seca sob MgSO₄ anidro. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia flash em sílica gel, utilizando 50 a 75% de EtOAc/hexanos. Rendimento: 122 mg (54%); RMN de ¹H (400 MHz, CLORÓFORMIO-D): δ 1,43-1,52 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,19 (d, J=7,42 Hz, 2H), 6,63 (br.s, 1H), 7,23 (d, J=8,79 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 1H), 7,62 (d, J=1,76 Hz, 1H).

Passo G: 2-terc-Butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-N-metil-1H-benzimidazol-5-amina

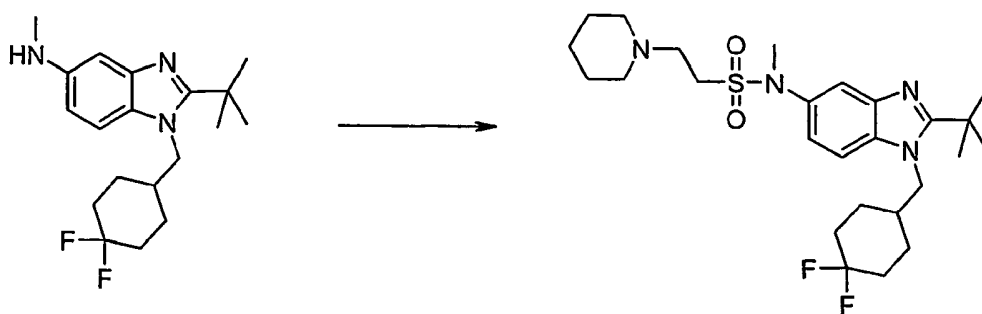


O {2-terc-butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbamato de metilo (115 mg, 0,303 mmol) foi dissolvido em 10 mL de THF a 0 °C. Foi adicionado HCl 1 M/éter

(0,425 mL, 0,424 mmol) e a solução foi agitada a 0 °C durante 15 min. Foi adicionado, lentamente, LiAlH_4 (57 mg, 1,52 mmol) e a solução foi agitada à ta de um dia para o outro. A reacção foi atenuada a 0 °C pela adição de MeOH (1 mL) e água (2 mL). Foi adicionado Na_2SO_4 anidro (5,0 g) e a solução foi agitada à ta durante 30 min. A solução foi filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , solução salina saturada e seco sob MgSO_4 anidro. Rendimento: 95 mg (93%). RMN de ^1H (400 MHz, CLORÓFORMIO-D): δ 1,41-1,51 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 3H), 2,07-2,17 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 4,15 (d, $J=7,42$ Hz, 2H), 6,61 (dd, $J=8,59$, 2,34 Hz, 1H), 7,01 (d, $J=1,95$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=8,59$ Hz, 1H).

Exemplo 12

***N*-{2-*terc*-Butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il)-*N*-metil-2-piperidin-1-iletanossulfonamida**



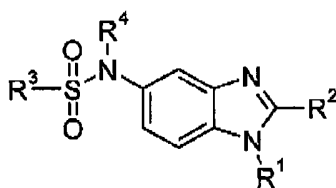
A 2-***terc*-Butil**util-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-5-amina (45 mg, 0,134 mmol) e piridina (0,022 mL, 0,268 mmol) foram dissolvidos em 3 mL de DCE. Foi adicionado cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonilo (0,021 mL,

0,201 mmol) e a solução foi agitada à ta durante 2 h. Foi adicionada piperidina (0,066 mL, 0,670 mmol) e a solução foi agitada a 75 °C durante 2 h. A solução foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, solução salina saturada e seca sob MgSO₄ anidro. O produto foi purificado através de HPLC de fase reversa, utilizando 10-50% de CH₃CN/H₂O e liofilizado, proporcionando o composto do título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 40 mg (48%). RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,53-1,63 (m, 3H), 1,68 (s, 9H), 1,71-1,77 (m, 4H), 1,77-1,85 (m, 3H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,94 - 3,04 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,51-3,59 (m, 4H), 3,67-3,73 (m, 2H), 4,55 (d, J=7,62 Hz, 2H), 7,68 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,86 (d, J=1,95 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,98 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 511,0; Anal. Calculada para C₂₅H₄₀N₄O₂SF₂ + TFA 2,7 + H₂O 1,0: C, 45,08; H, 5,39; N, 6,70. Verificado: C, 45,01; H, 5,32; N, 7,00.

Lisboa, 1 de Julho de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:



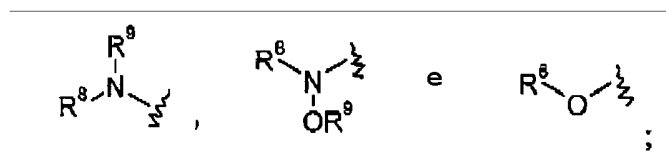
I

em que

R¹ é seleccionado de ciclo-hexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, 4,4-difluorociclo-hexanometilo, ciclo-hexiletilo, ciclopentiletilo, tetra-hidropiranylmetilo, tetra-hidrofuranilmetilo, 1-piperidiniletilo e N-metil-2-piperidinil-metilo;

R² é seleccionado de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxi-propilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-ciclopropil-etilo, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo e 2-propilo;

R³ é seleccionado de -H, alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, cicloalceniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆,



opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de alquiloC₁₋₆, halogéneo, amino e alcoxiloC₁₋₆;

cada de R⁸ e R⁹ é seleccionado, independentemente, de -H, alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, ariloC₆₋₁₀, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, arilC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆ e um grupo divalente C₁₋₆ que em conjunto com outro grupo divalente seleccionado de R⁸ e R⁹ forma uma porção de um anel, em que o referido alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, ariloC₆₋₁₀, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, arilC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆ ou grupoC₁₋₆ divalente é opcionalmente substituído com um o mais grupos seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, metoxilo, etoxilo, metilo, etilo, hidroxilo e -NR⁵R⁶;

R⁵ e R⁶ são seleccionados, independentemente, de -H, alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, alciniloC₂₋₆ e um grupo C₁₋₆ divalente que em conjunto com outro R⁵ ou R⁶ divalente forma uma porção de um anel; e

R⁴ é seleccionado de -H, alquiloC₁₋₁₀, alcenilocC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆ e cicloalcenilC₄₋₈-alquiloC₁₋₆.

2. Composto como reivindicado na reivindicação 1, em que

R³ é seleccionado de -H, alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆,



opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de alquiloC₁₋₆ e halogéneo;

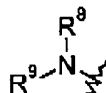
cada de R⁸ e R⁹ é seleccionado, independentemente, de -H, alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆ e heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, em que o referido alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ e um grupo C₁₋₆ divalente que em conjunto com outro grupo divalente seleccionado de R⁸ e R⁹ forma uma porção de um anel,

em que o referido alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆ e heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, em que o referido alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ ou grupo C₁₋₆ divalente são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, metoxilo, etoxilo, metilo, etilo, hidroxilo e -NR⁵R⁶; e

R⁴, R⁵ e R⁶ são seleccionados, independentemente, de H e alquiloC₁₋₃.

3. Composto como reivindicado na reivindicação 1,

R^3 é seleccionado de alquilo C_{2-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} e



opcionalmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} , e;

em que cada heterocicloalquilo C_{3-6} contém, pelo menos, um átomo de azoto no anel e o radical de heterocicloalquilo C_{3-6} está localizado no, pelo menos, um átomo de azoto no anel e em que cada de R^8 e R^9 é seleccionado, independentemente, de -H, alquilo C_{1-6} , morfolinilalquilo C_{1-3} , pirrolidinil-alquilo C_{1-3} e piperidinil-alquilo C_{1-3} em que o referido alquilo C_{1-6} , morfolinil-alquilo C_{1-3} , pirrolidinil-alquilo C_{1-3} e piperidinil-alquilo C_{1-3} são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, metoxilo, etoxilo, metilo, etilo, hidroxilo e NR^5R^6 ; e

R^4 e R^6 são seleccionados, independentemente, de -H e alquilo C_{1-3} .

4. Composto como reivindicado na reivindicação 1, em que

R^3 é alquilo C_{2-5} e R^8R^9N- , em que R^8 e R^9 são seleccionados, independentemente, de -H e alquilo C_{1-3} .

5. Composto seleccionado de:

N-[2-*terc*-Butil-1-(ciclo-hexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N,N',N'*-trimetilsulfamida;

N-[2-*terc*-Butil-1-(ciclo-hexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N,N*-dietil-*N* metilsulfamida;

N-[1-(ciclo-hexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N,N*-dimetil-sulfamida;

N-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilbutano-1-sulfonamida;

N-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metil-2-pirrolidin-1-iletanossulfonamida;

N-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metil-2-morfolin-4-iletanossulfonamida;

N-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metil-2-piperidin-1-iletanossulfonamida;

N-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-2-metoxi-*N*-metiletanossulfonamida;

N-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-2-[(2-hidroxietyl) amnino]-*N*-metiletanossulfonamida;

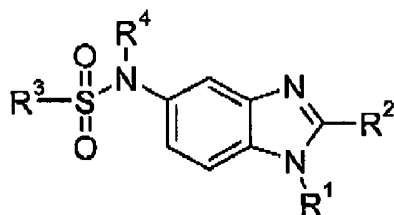
2-(2-Aminoetoxi)-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metiletanossulfonamida;

N-[2-*terc*-Butil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metiletilenosulfonamida;

N-{2-*terc*-Butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}-*N*-metilbutano-1-sulfonamida;

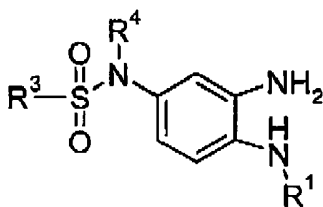
N-{2-*terc*-Butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}-*N*-metil-2-piperidin-1-iletanosulfonamida e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, para utilização como um medicamento.
7. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, na preparação de um medicamento para a terapia da dor.
8. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, na preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios de ansiedade.
9. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, na preparação de um medicamento para o tratamento de cancro, esclerose múltipla, doença de Parkinson, Coreia de Huntington, doença Alzheimer, distúrbio gastrointestinal e distúrbios cardiovasculares.
10. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5 e um veículo farmaceuticamente aceitável.
11. Método para preparar um composto de Fórmula I,



I

compreendendo o passo de fazer reagir um composto de Fórmula II,



II

com um composto de $R^2C(=O)X$, na presença de uma base e, opcionalmente, um reagente de junção, seguido por tratamento com um ácido,

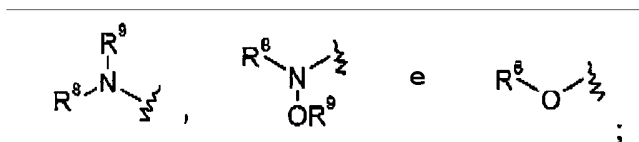
em que

X é seleccionado de Cl, Br, F e OH;

R^1 é seleccionado de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, 4,4-difluorociclohexanometilo, ciclohexiletilo, ciclopentiletilo, tetra-hidropiranylmetilo, tetra-hidrofuranilmetilo, 1-piperidiniletilo e N-metil-2-piperidinil-metilo;

R² é seleccionado de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxi-propilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-ciclopropil-etilo, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo e propilo;

R³ é seleccionado de H, alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀alquilo-C₁₋₆, cicloalcenilC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆,



opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de alquiloC₁₋₆, halogéneo, amino e alcóxiloC₁₋₆;

cada de R⁸ e R⁹ é seleccionado, independentemente, de H, alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, ariloC₆₋₁₀, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, arilC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆ e um grupo C₁₋₆ divalente que, em conjunto com outro grupo divalente seleccionado de R⁸ e R⁹ forma uma porção de um anel, em que o referido alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, ariloC₆₋₁₀, heterociclilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆ ou grupoC₁₋₆ divalente é opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, metóxilo, etóxilo, metilo, etilo, hidroxilo e -NR⁵R⁶;

R^5 e R^6 são seleccionados, independentemente, de -H, alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, alciniloC₂₋₆ e um grupoC₁₋₆ divalente que, em conjunto, com outro R^5 ou R^6 divalente forma uma porção de um anel;

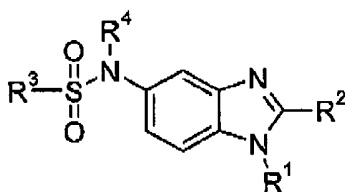
R^4 é seleccionado de -H, alquiloC₁₋₁₀, alceniloC₂₋₁₀, alciniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆ e cicloalcenilC₄₋₈-alquiloC₁₋₆.

Lisboa, 1 de Julho de 2009

RESUMO

"DERIVADOS DE BENZIMIDAZOLE, COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM, SUAS PREPARAÇÕES E SUAS UTILIZAÇÕES"

São preparados compostos de Fórmula (I) ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis; em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como definidos na descrição, bem como sais e composições farmacêuticas incluindo os compostos. São úteis em terapia, em particular no gestão da dor.



(I)