



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

(11) PI 0414780-4 B1

(22) Data do Depósito: 24/09/2004

(45) Data de Concessão: 23/10/2018



(54) Título: COMPOSTO, USO DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 235/08; C07D 405/06; A61K 31/4184; A61P 25/00

(30) Prioridade Unionista: 26/09/2003 SE 0302573-1

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): ZIPING LIU; DANIEL PAGÈ; CHRISTOPHER WALPOLE; HUA YANG

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/03/2006

“COMPOSTO, USO DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

1. Campo da invenção

5 A invenção diz respeito aos compostos terapêuticos, composições farmacêuticas contendo estes compostos, seus processos de fabricação e seus usos. Particularmente, a presente invenção diz respeito aos compostos que podem ser eficazes em tratar a dor, câncer, esclerose múltipla, doença de Parkinson, coreia de Huntington, doença de Alzheimer, distúrbios
10 de ansiedade, distúrbios gastrointestinais e/ou distúrbios cardiovasculares.

2. Debate da Tecnologia Relevante

 O controle da dor foi um campo importante de estudo durante muitos anos. Foi bem conhecido que os ligandos do receptor de canabinóide (por exemplo, receptor de CB₁, receptor de CB₂) incluindo os agonistas,
15 antagonistas e agonistas inversos produzem o alívio da dor em uma variedade de modelos animais por interação com os receptores de CB₁ e/ou CB₂. No geral, os receptores de CB₁ estão localizados predominantemente no sistema nervoso central, ao passo que os receptores de CB₂ estão localizados principalmente na periferia e são principalmente restritos às células e tecidos
20 derivados do sistema imune.

 Embora os agonistas do receptor de CB₁, tais como (Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) e anadamida, sejam úteis nos modelos de anti-nocicepção em animais, eles tendem a exercer efeitos colaterais no SNC indesejados, por exemplo, efeitos colaterais psicoativos, o potencial de abuso,
25 dependência e tolerância à droga, etc. Estes efeitos colaterais indesejados são conhecidos ser mediados pelos receptores de CB₁ localizados no SNC. Existem linhas de evidência, entretanto, que sugerem que os agonistas de CB₁ que agem nos sítios periféricos ou com exposição do SNC limitada podem

manejar a dor em seres humanos ou animais com perfil global *in vivo* muito melhorado. 08

Portanto, existe uma necessidade para novos ligandos do receptor de CB₁ tais como os agonistas que podem ser úteis em manejar a dor ou tratar outros sintomas ou doenças relacionados com efeitos colaterais no SNC indesejáveis reduzidos ou mínimos.

DESCRIÇÃO DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO

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

A menos que de outro modo especificado dentro deste relatório descritivo, a nomenclatura usada neste relatório descritivo no geral segue os exemplos e regras determinados na Nomenclature of Organic Chemistry, Seções A, B, C, D, E, F, e H, Pergamon Press, Oxford, 1979, que é incorporada por referências aqui para seus nomes de estrutura química exemplares e regras em nomear as estruturas químicas.

“Receptores de CB₁/CB₂” significam os receptores de CB₁ e/ou CB₂.

O termo “C_{m-n}” ou “grupo C_{m-n}” usado sozinho ou como um prefixo, refere-se a qualquer grupo que tenha m a n átomos de carbono.

O termo “hidrocarboneto” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a qualquer estrutura que compreende apenas átomos de carbono e hidrogênio de até 14 átomos de carbono. O termo “radical hidrocarboneto” ou “hidrocarbila” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a qualquer estrutura como um resultado da remoção de um ou mais hidrogênios de um hidrocarboneto.

O termo “alquila” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se aos radicais hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada monovalentes que compreendem 1 a cerca de 12 átomos de carbono. A menos

que de outro modo especificado, "alquila" no geral inclui tanto o alquila saturado quanto o alquila insaturado.

5 O termo "alquilenos" usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se aos radicais hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada bivalentes que compreendem 1 a cerca de 12 átomos de carbono, que servem para ligar duas estruturas juntas.

10 O termo "alquenila" usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada monovalente tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que compreende pelo menos 2 até cerca de 12 átomos de carbono.

O termo "alquinila" usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada monovalente tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e que compreende pelo menos 2 até cerca de 12 átomos de carbono.

15 O termo "cicloalquila" usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto contendo anel monovalente que compreende pelo menos 3 até cerca de 12 átomos de carbono. "Cicloalquila" inclui tanto as estruturas de hidrocarboneto monocíclicas quanto as multicíclicas. A estrutura de hidrocarboneto multicíclica inclui os anéis não fundidos, fundidos e ligados em ponte.

20 O termo "cicloalquenila" usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto contendo anel monovalente tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que compreende pelo menos 3 até cerca de 12 átomos de carbono. "Cicloalquenila" inclui tanto as estruturas de hidrocarboneto monocíclicas quanto as multicíclicas. A estrutura de hidrocarboneto multicíclica inclui os anéis não fundidos, fundidos e ligados em ponte.

25 O termo "cicloalquinila" usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto contendo anel monovalente

tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e que compreende cerca de 7 até cerca de 12 átomos de carbono.

O termo “arila” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto tendo um ou mais anéis de carbono poliinsaturados tendo caráter aromático, (por exemplo, $4n + 2$ elétrons deslocados) e que compreende 5 até cerca de 14 átomos de carbono, em que o radical está localizado em um carbono do anel aromático.

O termo “grupo não aromático” ou “não aromático” usado sozinho, como um sufixo ou como prefixo, refere-se a um grupo ou radical químico que não contém um anel tendo caráter aromático (por exemplo, $4n + 2$ elétrons deslocados).

O termo “arileno” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical hidrocarboneto bivalente tendo um ou mais anéis de carbono poliinsaturados tendo caráter aromático, (por exemplo, $4n + 2$ elétrons deslocados) e que compreende 5 até cerca de 14 átomos de carbono, que serve para ligar as duas estruturas juntas.

O termo “heterociclo” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a uma estrutura ou molécula contendo anel tendo um ou mais heteroátomos multivalentes, independentemente selecionados de, O, P e S, como uma parte da estrutura de anel e que inclui pelo menos 3 e até cerca de 20 átomos no(s) anel(éis). O heterociclo pode ser saturado ou insaturado, contendo uma ou mais ligações duplas, e o heterociclo pode conter mais do que um anel. Quando um heterociclo contém mais do que um anel, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. No geral, os anéis fundidos referem-se a pelo menos dois anéis que compartilham dois átomos entre si. O heterociclo pode ter caráter aromático ou pode não ter caráter aromático.

O termo “heteroalquila” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical formado como um resultado da substituição de um ou mais átomo de carbono de um alquila com um ou mais heteroátomos

selecionados de N, O, P e S.

5 O termo “heteroaromático” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a uma estrutura ou molécula contendo anel tendo um ou mais heteroátomos multivalentes, independentemente selecionados de N, O, P e S, como uma parte da estrutura de anel e incluindo pelo menos 3 e até cerca de 20 átomos no(s) anel(éis), em que a estrutura ou molécula contendo anel tem um caráter aromático (por exemplo, $4n + 2$ elétrons deslocados).

10 O termo “grupo heterocíclico”, “porção heterocíclica”, “heterocíclico,” ou “heterociclo” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical derivado de um heterociclo pela remoção de um ou mais hidrogênios deste.

O termo “heterociclila” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical derivado de um heterociclo pela remoção de pelo menos um hidrôcarboneto de um carbono de um anel do heterociclo.

15 O termo “heterociclileno” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um radical bivalente derivado de um heterociclo pela remoção de dois hidrogênios deste, que serve para ligar as duas estruturas juntas.

20 O termo “heteroarila” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um heterociclila tendo caráter aromático, em que o radical do heterociclila está localizado em um carbono de um anel aromático do heterociclila. Um heteroarila pode conter os tanto os anéis aromáticos quanto os não aromáticos neste. Estes anéis podem ser fundidos ou de outro modo ligados juntos.

25 O termo “heterocicloalquila” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um heterociclila que não tem caráter aromático.

O termo “heteroarileno” usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se a um heterociclileno tendo caráter aromático.

O termo “heterocicloalquileno” usado sozinho ou como um

sufixo ou prefixo, refere-se a um heterociclileno que não tem caráter aromático.

12

O termo “de seis membros” usado como um prefixo refere-se a um grupo que tenha um anel que contém seis átomos no anel.

5 O termo “de cinco membros” usado como um prefixo refere-se a um grupo que tenha um anel que contém cinco átomos no anel.

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

10 Os heteroarilas de anel de cinco membros exemplares são tienila, furila, pirrolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-triazolila, tetrazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, e 1,3,4-oxadiazolila.

15 Um heteroarila de anel de seis membros é um heteroarila com um anel tendo seis átomos no anel em que 1, 2 ou 3 átomos do anel são independentemente selecionados de N, O e S.

Os heteroarilas de anel de seis membros exemplares são piridila, pirazinila, pirimidinila, triazinila e piridazinila.

20 O termo “substituído” usado como um prefixo refere-se a uma estrutura, molécula ou grupo, em que um ou mais hidrogênios são substituídos com um ou mais grupos hidrocarbonetos C_{1-12} , ou um ou mais grupos químicos contendo um ou mais heteroátomos selecionados de N, O, S, F, Cl, Br, I, e P. Os grupos químicos exemplares contendo um ou mais heteroátomos incluem heterociclila, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, $oxo(=O)$, $imino(=NR)$, $tio(=S)$, e $oximino(=N-OR)$, em que cada “R” é um hidrocarbila C_{1-2} . Por exemplo, o fenila substituído pode referir-se a nitrofenila, piridilfenila,

25

metoxifenila, clorofenila, aminofenila, etc., em que os grupos nitro, piridila, metóxi, cloro, e amino podem substituir qualquer hidrocarboneto adequado no anel fenílico.

13

5 O termo “substituído” usado 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 hidrogênios da primeira estrutura, molécula ou grupo com um ou mais grupos químicos nomeados. Por exemplo, um “fenila substituído por nitro” refere-se a nitrofenila.

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

O heterociclo inclui, por exemplo, os heterociclos monocíclicos tais como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, 15 pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-diidrofurano, 2,5-diidrofurano tetraidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetraidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-diidropirano, tetraidropirano, 1,4-diidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetraidro-1H-azepina 20 homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-diidro-1,3-dioxepina, e óxido de hexametileno.

Além disso, o heterociclo inclui os heterociclos aromáticos, por exemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3- 25 triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol, e 1,3,4-oxadiazol.

Adicionalmente, o heterociclo abrange os heterociclos policíclicos, por exemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetraidroquinolina, isoquinolina, tetraidroisoquinolina, 1,4-benzodioxano,

cumarina, diidroocumarina, benzofurano, 2,3-diidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatiina, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, 5 fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-benzisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benztiazol, benzimidazol, benztriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina, e quinolizidina.

Além dos heterociclos policíclicos descritos acima, o heterociclo inclui os heterociclos policíclicos em que a fusão de anel entre 10 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. Os exemplos de tais heterociclos ligados em ponte incluem quinuclidina, diazabicyclo[2,2,1]-heptano e 7-oxabicyclo[2,2,1]heptano.

O heterociclila inclui, por exemplo, os heterociclilas 15 monocíclicos, tais como: aziridinila, oxiranila, tiiranila, azetidinila, oxetanila, tietanila, pirrolidinila, pirrolinila, imidazolidinila, pirazolidinila, pirazolinila, dioxolanila, sulfolanila, 2,3-diidrofurana, 2,5-diidrofurana, tetraidrofurana, tiofanila, piperidinila, 1,2,3,6-tetraidro-piridinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, piranila, tiopiranila, 2,3-diidropiranila, tetraidropiranila, 1,4-diidropiridinila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxanila, dioxanila, homopiperidinila, 2,3,4,7-tetraidro-1H-azepinila, homopiperazinila, 1,3-dioxepanila, 4,7-diidro-1,3-dioxepinila, e hexametileno oxidila.

Além disso, o heterociclila inclui os heterociclilas aromáticos 25 ou heteroarila, por exemplo, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tienila, furila, furazanila, pirrolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-triazolila, tetrazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, e 1,3,4-oxadiazolila.

Adicionalmente, a heterociclila abrange as heterociclilas policíclicas (incluindo tanto as aromáticas quanto as não aromáticas), por exemplo, indolila, indolinila, isoindolinila, quinolinila, tetraidroquinolinila, isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila, 1,4-benzodioxanila, cumarinaíla, diidro-
 5 diidrocumarinaíla, benzofuranila, 2,3-diidrobenzofuranila, isobenzofuranila, cromenila, cromanoíla, isocromanoíla, xantenila, fenoxatiinaíla, tiantrenila, indolizinila, isoindolila, indazolila, purinila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, fenantridinila, perimidinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, 1,2-
 10 benzisoxazolila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzimidazolila, benzotriazolila, tioxantinila, carbazolila, carbolinila, acridinila, pirolizidinila, e quinolizidinila.

Além das heterociclilas policíclicas descritas acima, a heterociclila inclui as heterociclilas policíclicas em que a fusão do anel entre
 15 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. Os exemplos de tais heterociclilas ligadas em ponte incluem quinuclidinila, diazabíciclo [2,2,1]heptila; e 7-oxabíciclo[2,2,1]heptila.

O termo "alcóxi" usado sozinho ou como um sufixo ou
 20 prefixo, refere-se aos radicais no geral da fórmula -O-R, em que -R é selecionado de um radical hidrocarboneto. O alcóxi exemplar inclui metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, t-butóxi, isobutóxi, ciclopropilmetóxi, alilóxi, e propargilóxi.

O termo "arilóxi" usado sozinho ou como um sufixo ou
 25 prefixo, refere-se aos radicais no geral da fórmula -O-Ar, em que -Ar é um arila.

O termo "heteroarilóxi" usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se aos radicais no geral da fórmula -O-Ar', em que -Ar' é um heteroarila.

O termo "amina" ou "amino" usado sozinho ou como um sufixo ou prefixo, refere-se aos radicais no geral da fórmula -NRR', em que R e R' são independentemente selecionados de hidrocarboneto ou de um radical hidrocarboneto.

5 O "acila" usado sozinho, como um prefixo ou sufixo, significa -C(=O)-R, em que -R é um hidrocarbila, hidrocarboneto, amino ou alcóxi opcionalmente substituídos. Os grupos acila incluem, por exemplo, acetila, propionila, benzoíla, fenil acetila, carboetóxi, e dimetilcarbamoíla.

O halogênio inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

10 "Halogenado", usado como um prefixo de um grupo, significa que um ou mais hidrogênios no grupo são substituídos com um ou mais halogênios.

"RT" ou "rt" significam temperatura ambiente.

15 Um primeiro grupo do anel sendo "fundido" com um segundo grupo do anel significa que o primeiro anel e o segundo anel compartilham pelo menos dois átomos entre si.

"Ligação", "ligado", ou "ligando", a menos que de outro modo especificado, significa covalentemente ligado ou unido.

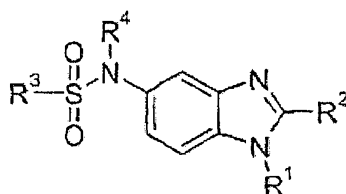
20 Quando um primeiro grupo, estrutura, ou átomo está "diretamente conectado" a um segundo grupo, estrutura ou átomo, pelo menos um átomo do primeiro grupo, estrutura ou átomo forma uma ligação química com pelo menos um átomo do segundo grupo, estrutura ou átomo.

25 "Carbono saturado" significa um átomo de carbono em uma estrutura, molécula ou grupo em que todas as ligações conectadas a este átomo de carbono são ligações simples. Em outras palavras, não existe nenhuma ligação dupla ou tripla conectada a este átomo de carbono e este átomo de carbono no geral adota uma hibridização orbital atômica sp^3 .

"Carbono insaturado" significa um átomo de carbono em uma estrutura, molécula ou grupo em que pelo menos uma ligação conectada a este

átomo de carbono não é uma ligação simples. Em outras palavras, existe pelo menos uma ligação dupla ou tripla conectada a este átomo de carbono e este átomo de carbono no geral adota uma hibridização orbital atômica sp ou sp^2 .

Em um aspecto, uma forma de realização da invenção fornece um composto da Fórmula I, um sal farmaceuticamente aceitável deste, diastereômeros, enantiômeros, ou misturas destes:



I

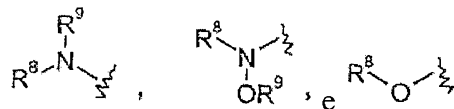
em que

R^1 é selecionado de alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , R^5R^6N -alquila C_{1-6} , R^5O -alquila C_{1-6} , $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquila C_{1-6} , $R^5R^6NS(=O)_2$ -alquila C_{1-6} , $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -alquila C_{1-6} , $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -alquila C_{1-6} , $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} -alquila C_{1-6} , arila $C_{6-10}-C(=O)$ -alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , heterociclila $C_{3-6}-C(=O)$ -alquila C_{1-6} , hidrocarbamilamino C_{1-10} , R^5R^6N -, R^5O -, $R^5C(=O)N(-R^6)$ -, $R^5R^6NS(=O)_2$ -, $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -, $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -, arila C_{6-10} , arila $C_{6-10}-C(=O)$ -, cicloalquila C_{3-10} , cicloalquenila C_{4-8} , heterociclila C_{3-6} e heterociclila $C_{3-6}-C(=O)$ -; em que os ditos alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , arila C_{6-10} -alquila C_{1-6} , arila $C_{6-10}-C(=O)$ -alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , heterociclila $C_{3-6}-C(=O)$ -alquila C_{1-6} , hidrocarbamilamino C_{1-10} , arila C_{6-10} , arila $C_{6-10}-C(=O)$ -, cicloalquila C_{3-10} , cicloalquenila C_{4-8} , heterociclila C_{3-6} ou heterociclila $C_{3-6}-C(=O)$ - usados na definição de R^1 são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi, e $-NR^5R^6$;

R^2 é selecionado de alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} , heterocicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , cicloalquenila C_{4-8} , R^5R^6N -, heteroarila C_{3-5} , arila C_{6-10} e heterocicloalquila C_{3-6} , em que os ditos alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-8} , cicloalquila C_{3-8} -alquila C_{1-6} , cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} , heterocicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , cicloalquenila C_{4-8} , heteroarila C_{3-5} , arila C_{6-10} ou heterocicloalquila C_{3-6} usados na definição de R^2 são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi, e $-NR^5R^6$;

em que R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados de $-H$, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , e um grupo C_{1-6} bivalente que junto com um outro R^5 , R^6 ou R^7 bivalente forma uma porção de um anel;

R^3 é selecionado de $-H$, alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} , heterocicloalquila C_{3-6} ,



opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de alquila C_{1-6} , halogênio, amino e alcóxi C_{1-6} ; cada um de R^8 e R^9 é independentemente selecionado de $-H$, alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} , arila C_{6-10} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} -alquila C_{1-6} , e um grupo C_{1-6} bivalente que junto com um outro grupo bivalente selecionado de R^8 e R^9 forma uma porção de um anel, em que os ditos alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} , arila C_{6-10} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} -alquila C_{1-6} , ou grupo C_{1-6} bivalente são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila,

hidróxi, e $-NR^5R^6$; e

R^4 é selecionado de -H, alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , e cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} .

5

Uma outra forma de realização da invenção fornece compostos da Fórmula I, em que R^1 é selecionado de alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , fenil-alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-4} , cicloalquenila C_{4-6} -alquila C_{1-4} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , arila C_{6-10} , cicloalquila C_{3-10} , heterociclila C_{3-6} e cicloalquenila C_{4-6} , em que os ditos alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , fenil-alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-4} , cicloalquenila C_{4-6} -alquila C_{1-4} , arila C_{6-10} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-10} , heterociclila C_{3-6} e cicloalquenila C_{4-6} usados na definição de R^1 são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi, e $-NR^5R^6$;

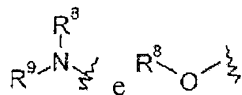
15

R^2 é selecionado de alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , cicloalquenila C_{4-6} -alquila C_{1-4} , heterocicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , cicloalquenila C_{4-6} , heteroarila C_{3-5} , R^5R^6N -, e fenila, em que os ditos alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , cicloalquenila C_{4-6} -alquila C_{1-4} , heterocicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , cicloalquenila C_{4-6} , heteroarila C_{3-5} , R^5R^6N -, e fenila usados na definição de R^2 são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e $-NR^5R^6$;

20

R^3 é selecionado de -H, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} , heterocicloalquila C_{3-6} ,

25



opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de alquila C_{1-6} e halogênio;

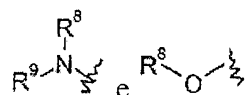
cada um de R^8 e R^9 é independentemente selecionado de -H, alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} e heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , em que os ditos alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , e um grupo C_{1-6} bivalente que junto com um outro grupo bivalente selecionado de R^8 e R^9 forma uma porção de um anel, em que os ditos alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} e heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , em que os ditos alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , ou grupo C_{1-6} bivalente são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e $-NR^5R^6$; e

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

Uma outra forma de realização da invenção fornece compostos da Fórmula I, em que R^1 é selecionado de alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , fenil-alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-4} , cicloalquenila C_{4-6} -alquila C_{1-4} , heterocilcoalquila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , arila C_{6-10} , cicloalquila C_{3-10} , e cicloalquenila C_{4-6} , em que os ditos alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , fenil-alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-4} , cicloalquenila C_{4-6} -alquila C_{1-4} , heterocilcoalquila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , arila C_{6-10} , cicloalquila C_{3-10} , e cicloalquenila C_{4-6} usados na definição de R^1 são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi, e $-NR^5R^6$;

R^2 é selecionado de alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} e cicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , em que os ditos alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} e cicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-4} usados na definição de R^2 são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e $-NR^5R^6$;

R^3 é selecionado de alquila C_{2-5} , heterocicloalquila C_{3-6} ,



opcionalmente substituídos com um ou mais alquila C_{1-6} ;

em que o dito heterocicloalquila C_{3-6} contém pelo menos um átomo de nitrogênio no anel e o radical do heterocicloalquila C_{3-6} está localizado em pelo menos um átomo de nitrogênio no anel, e cada um de R^8 e R^9 é independentemente selecionado de -H, alquila C_{1-6} , morfolinil-alquila C_{1-3} , pirrolidinil-alquila C_{1-3} , e piperidinil-alquila C_{1-3} , em que os ditos alquila C_{1-6} , morfolinil-alquila C_{1-3} , pirrolidinil-alquila C_{1-3} , e piperidinil-alquila C_{1-3} são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e $-NR^5R^6$; e R^4 , R^5 e R^6 são independentemente selecionados de -H e alquila C_{1-3} .

Uma outra forma de realização da invenção fornece compostos da Fórmula I, em que

R^1 é selecionado de ciclo-hexilmetila, ciclopentilmetila, ciclobutilmetila, ciclopropilmetila, ciclo-hexiletila, ciclopentiletila, 4,4-difluorociclo-hexilmetila, tetraidropiranilmetila, tetraidropiraniletila, tetraidrofuranilmetila, 1-piperidiniletila, N-metil-2-piperidinilmetila;

R^2 é selecionado de t-butila, n-butila, 2-metil-2-butila, isopentila, 2-metóxi-2-propila, 2-hidroxil-propila, trifluorometila, 1,1-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 1-metil-propila, 1,1-dimetil-propila, 1,1-dimetil-3-buten-1-ila, etila, e 2-propila;

R^3 é alquila C_{3-5} e



em que R^4 , R^8 e R^9 são selecionados de -H e alquila C_{1-3} .

Será entendido que quando os compostos da presente invenção contêm um ou mais centros quirais, os compostos da invenção podem existir

em, e ser isolados como, formas enantioméricas ou diastereoméricas, ou como uma mistura racêmica. A presente invenção inclui quaisquer enantiômeros, diastereômeros, racematos possíveis ou misturas destes, de um composto da Fórmula I. As formas opticamente ativas do composto da invenção podem ser preparadas, por exemplo, por separação cromatográfica quiral de um racemato, por síntese de materiais de partida opticamente ativos ou por síntese assimétrica com base nos procedimentos depois descritos.

22

Também será avaliado que certos compostos da presente invenção podem existir como isômeros geométricos, por exemplo os isômeros E e Z de alkenos. A presente invenção inclui qualquer isômero geométrico de um composto da Fórmula I. Ainda será entendido que a presente invenção abrange os tautômeros dos compostos da Fórmula I.

Também será entendido que certos compostos da presente invenção podem existir em formas solvatadas, por exemplo hidratadas, assim como não solvatadas. Ainda será entendido que a presente invenção abrange todas as tais formas solvatadas dos compostos da Fórmula I.

Dentro do escopo da invenção também estão os sais dos compostos da Fórmula I. No geral, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção podem ser obtidos usando procedimentos padrão bem conhecidos na técnica, por exemplo reagindo-se um composto suficientemente básico, por exemplo um alquil amina com um ácido adequado, por exemplo, HCl ou ácido acético, para fornecer um ânion fisiologicamente aceitável. Também pode ser possível fabricar um metal alcalino correspondente (tal como sódio, potássio, ou lítio) ou um sal de metal alcalino terroso (tal como um cálcio) tratando-se um composto da presente invenção que tenha um próton adequadamente ácido, tal como um ácido carboxílico ou um fenol com um equivalente de um hidróxido ou alcóxido de metal alcalino ou metal alcalino terroso (tal como o etóxido ou metóxido), ou uma amina orgânica adequadamente básica (tal como colina ou meglumina)

em um meio aquoso, seguido por técnicas de purificação convencionais.

23

Em uma forma de realização, o composto da Fórmula I acima pode ser convertido a um sal ou solvato farmacêuticamente aceitáveis deste, particularmente, um sal de adição ácida tal como um cloridreto, bromidreto, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartarato, citrato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato.

Verificou-se agora que os compostos da invenção têm atividade como produtos farmacêuticos, em particular como moduladores ou ligandos tais como agonistas, agonistas parciais, agonista inverso ou antagonistas de receptores CB₁. Mais particularmente, os compostos da invenção exibem atividade como agonista dos receptores CB₁ e são úteis na terapia, especialmente para o alívio de várias condições de dor tais como dor crônica, dor neuropática, dor aguda, dor do câncer, dor causada por artrite reumatóide, enxaqueca, dor visceral etc. Esta lista entretanto não deve ser interpretada como completa. Adicionalmente, os compostos da presente invenção são úteis em outros estados de doença em que a disfunção dos receptores CB₁ está presente ou implicada. Além disso, os compostos da invenção podem ser usados para tratar o câncer, 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 como imunomoduladores, especialmente para as doenças autoimunes, tais como artrite, para enxertos de pele, transplantes de órgão e necessidades cirúrgicas similares, para doenças de colágeno, várias alergias, para o uso como agentes anti-tumor e agentes anti-virais.

Os compostos da invenção são úteis nos estados de doença onde a degeneração ou disfunção dos receptores de canabinóide estão presentes ou implicadas neste paradigma. Isto pode envolver o uso de versões isotopicamente rotuladas dos compostos da invenção em técnicas de

diagnóstico e mecanismos de visualização tais como a tomografia de emissão de pósitron (PET).

Os compostos da invenção são úteis para o tratamento de distúrbios relacionados à diarreia, depressão, ansiedade e estresse tais como

5 distúrbios de estresse pós traumático, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade não generalizado, fobia social, e distúrbio obsessivo compulsivo, incontinência urinária, ejaculação precoce, várias enfermidades mentais, tosse, edema pulmonar, vários distúrbios gastrointestinais, por exemplo constipação, distúrbios gastrointestinais funcionais tais como Síndrome do

10 Intestino Irritável e Dispepsia Funcional, doença de Parkinson e outros distúrbios motores, lesão cerebral traumática, acidente vascular cerebral, cardioproteção seguindo infarto miocárdico, lesão espinhal e vício em drogas, incluindo o tratamento de abuso de álcool, nicotina, opióide e outra droga e para os distúrbios do sistema nervoso simpático por exemplo hipertensão.

15 Os compostos da invenção são úteis como um agente analgésico no geral para o uso durante o cuidado com anestesia e anestesia monitorada. As combinações dos agentes com propriedades diferentes são freqüentemente usadas para se obter um equilíbrio dos efeitos necessários para manter o estado anestésico (por exemplo amnésia, analgesia,

20 relaxamento muscular e sedação). Incluídos nesta combinação estão os anestésicos inalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares e opióides.

Também dentro do escopo da invenção está o uso de qualquer um dos compostos de acordo com a Fórmula I acima, para a fabricação de um

25 medicamento para o tratamento de qualquer uma das condições debatidas acima.

Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento de um paciente que sofre de qualquer uma das condições debatidas acima, com o qual uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a Fórmula

I acima, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

Assim, a invenção fornece um composto da Fórmula I, ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitáveis deste, como mais acima definido para o uso na terapia.

5 Em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto da Fórmula I, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitáveis deste, como mais acima definido na fabricação de um medicamento para o uso na terapia.

10 No contexto do presente relatório descritivo, o termo “terapia” também inclui “profilaxia” a menos que exista indicações específicas ao contrário. O termo “terapêutico” e “terapeuticamente” deve ser consequentemente interpretado. O termo “terapia” dentro do contexto da presente invenção abrange ainda administrar uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, para mitigar um estado de doença pré
15 existente, agudo ou crônico, ou uma condição recorrente. Esta definição também abrange as terapias profiláticas para a prevenção de condições recorrentes e terapia contínua para distúrbios crônicos.

Os compostos da presente invenção são úteis na terapia, especialmente para a terapia de várias condições de dor incluindo, mas não
20 limitadas a: dor aguda, dor crônica, dor neuropática, dor lombar, dor do câncer, e dor visceral.

No uso para a terapia em um animal de sangue quente tal como um ser humano, o composto da invenção pode ser administrado na forma de uma composição farmacêutica convencional por qualquer via
25 incluindo oral, intramuscular, subcutânea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricularmente e por injeção nas articulações.

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

A dosagem dependerá da via de administração, da severidade da doença, idade e peso do paciente e de outros fatores normalmente considerados pelo médico assistente, quando da determinação do regime individual e do nível de dosagem no máximo apropriada para um paciente particular.

Para preparar as composições farmacêuticas a partir dos compostos desta invenção, os veículos inertes, farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos e líquidos. As preparações na forma sólida incluem pós, tabletes, grânulos dispersíveis, cápsulas, comprimidos, e supositórios.

Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias, que também podem agir como diluentes, agentes flavorizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes, ou agentes de desintegração de tablete; ele também pode ser um material encapsulante.

Nos pós, o veículo é um sólido finamente dividido, que está em uma mistura com o composto finamente dividido da invenção, ou o componente ativo. Nos tabletes, o componente ativo é misturado com o veículo tendo as propriedades de ligação necessárias em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados.

Para preparar as composições de supositório, uma cera de fusão baixa tal como uma mistura de glicerídeos de ácido graxo e manteiga de cacau primeiro é fundida e o ingrediente ativo é dispersado nesta, por exemplo, por agitação. A mistura homogênea fundida depois é vertida em moldes de tamanho conveniente e deixada resfriar e solidificar.

Os veículos adequados são carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, lactose, açúcar, pectina, dextrina, amido, tragacanto, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, uma cera de fusão baixa, manteiga de cacau, e outros.

O termo composição também é intencionado a incluir a formulação do componente ativo com o material encapsulante como um

veículo que fornece uma cápsula em que o componente ativo (com ou sem outros veículos) é circundado por um veículo que assim está em associação com ele. Similarmente, os comprimidos são incluídos.

Os tabletes, pós, comprimidos, e cápsulas podem ser usados como formas de dosagem sólida adequadas para a administração oral.

As composições de forma líquida incluem as soluções, suspensões, e emulsões. Por exemplo, as soluções de propileno glicol aquosas estéreis ou aquosas dos compostos ativos podem ser preparações líquidas adequadas para a administração parenteral. As composições líquidas também podem ser formuladas na solução em solução de polietileno glicol aquosa.

As soluções aquosas para a administração oral podem ser preparadas dissolvendo-se o componente ativo em água e adicionando-se adequada corantes, agentes flavorizantes, estabilizantes, e agentes espessantes como desejado. As suspensões aquosas para o uso oral podem ser fabricadas dispersando-se o componente ativo finamente dividido em água junto com um material viscoso tal como as gomas naturais e sintéticas, resinas, metil celulose, carboximentil celulose de sódio, e outros agentes de suspensão conhecidos para a técnica de formulação farmacêutica.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica preferivelmente incluirá de 0,05 % a 99 % em peso (por cento em peso), mais preferivelmente de 0,10 a 50 % em peso, do composto da invenção, todas as porcentagens em peso sendo fundamentadas na composição total.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz para a prática da presente invenção pode ser determinada, pelo uso de critérios conhecidos incluindo a idade, peso e resposta do paciente individual, e interpretada dentro do contexto da doença que está sendo tratada ou que está sendo prevenida, por uma pessoa de habilidades comuns na técnica.

Dentro do escopo da invenção está o uso de qualquer

composto da Fórmula I como definido acima para a fabricação de um medicamento.

28

Também dentro do escopo da invenção está o uso de qualquer composto da Fórmula I para a fabricação de um medicamento para a terapia da dor.

Adicionalmente fornecido está o uso de qualquer composto de acordo com a Fórmula I para a fabricação de um medicamento para a terapia de várias condições de dor incluindo, mas não limitadas a: dor aguda, dor crônica, dor neuropática, dor lombar, dor do câncer, e dor visceral.

Um outro aspecto da invenção é um método para a terapia de um paciente que sofre de qualquer uma das condições debatidas acima, com o qual uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a Fórmula I acima, é administrada a um paciente em necessidade de tal terapia.

Adicionalmente, tem sido fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

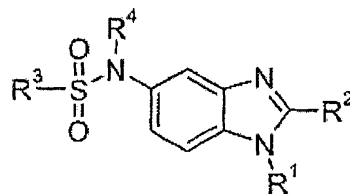
Particularmente, tem sido fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável para a terapia, mais particularmente para a terapia da dor.

Além disso, tem sido fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em associação com um uso de veículo farmaceuticamente aceitável em qualquer uma das condições debatidas acima.

Um outro aspecto da invenção é um método de preparar os compostos da presente invenção.

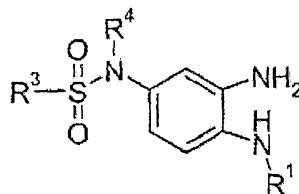
Em uma forma de realização, o método da invenção é um

método para preparar um composto da Fórmula I,



I

que compreende a etapa de reagir um composto da Fórmula II,



II

com um composto de R^2COX , na presença de uma base, tal como uma alquilamina, e opcionalmente um reagente de ligação, tal como HATU, EDC, seguido pelo tratamento com um ácido tais como AcOH,

em que

X é selecionado de Cl, Br, F e OH;

R^1 é selecionado de alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} ,

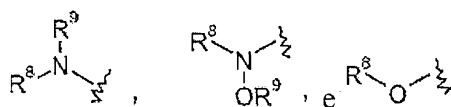
- 10 $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$ -alquila C_{1-6} , R^5O -alquila C_{1-6} , $\text{R}^5\text{C}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^6)$ -alquila C_{1-6} , $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2$ -alquila C_{1-6} , $\text{R}^5\text{CS}(=\text{O})_2\text{N}(-\text{R}^6)$ -alquila C_{1-6} , $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^7)$ -alquila C_{1-6} , $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)$ -alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} -alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} - $\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} - $\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} , hidrocarbílaminos C_{1-10} , $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$ -, R^5O -, $\text{R}^5\text{C}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^6)$ -, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2$ -, $\text{R}^5\text{CS}(=\text{O})_2\text{N}(-\text{R}^6)$ -, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^7)$ -, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)$ -, arila C_{6-10} , arila C_{6-10} - $\text{C}(=\text{O})$ -, cicloalquila C_{3-10} , cicloalquenila C_{4-8} , heterociclila C_{3-6} e heterociclila C_{3-6} - $\text{C}(=\text{O})$ -; em que os ditos alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , arila C_{6-10} -alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} - $\text{C}(=\text{O})$ -alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} .

6-alquila C₁₋₆, heterociclila C₃₋₆-C(=O)-alquila C₁₋₆, hidrocarbílamo C₁₋₁₀, arila C₆₋₁₀, arila C₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquila C₃₋₁₀, cicloalquenila C₄₋₈, heterociclila C₃₋₆ ou heterociclila C₃₋₆-C(=O)- usados na definição de R¹ são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi, e -NR⁵R⁶;

R² é selecionado de alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, cicloalquila C₃₋₁₀, cicloalquila C₃₋₁₀-alquila C₁₋₆, cicloalquenila C₄₋₈-alquila C₁₋₆, heterocicloalquila C₃₋₆-alquila C₁₋₆, cicloalquenila C₄₋₈, R⁵R⁶N-, heteroarila C₃₋₅, arila C₆₋₁₀ e heterocicloalquila C₃₋₆, em que os ditos alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, cicloalquila C₃₋₈, cicloalquila C₃₋₈-alquila C₁₋₆, cicloalquenila C₄₋₈-alquila C₁₋₆, heterocicloalquila C₃₋₆-alquila C₁₋₆, cicloalquenila C₄₋₈, heteroarila C₃₋₅, arila C₆₋₁₀ ou heterocicloalquila C₃₋₆ usados na definição de R são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi, e -NR⁵R⁶;

em que R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente selecionados de -H, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, e um grupo C₁₋₆ bivalente que junto com um outro R⁵, R⁶ ou R⁷ bivalente forma uma porção de um anel;

R³ é selecionado de -H, alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, cicloalquila C₃₋₁₀, cicloalquila C₃₋₁₀-alquila C₁₋₆, cicloalquenila C₄₋₈-alquila C₁₋₆, heterocicloalquila C₃₋₆,



opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de alquila C₁₋₆, halogênio, amino e alcóxi C₁₋₆;

cada um de R⁸ e R⁹ é independentemente selecionado de -H, alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, cicloalquila C₃₋₁₀, cicloalquila C₃₋₁₀-alquila C₁₋₆, heterociclila C₃₋₆, arila C₆₋₁₀, heterociclila C₃₋₆-alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀-alquila C₁₋₆, e um grupo C₁₋₆ bivalente que junto com um outro grupo

bivalente selecionado de R^8 e R^9 forma uma porção de um anel, em que os ditos alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} , arila C_{6-10} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} -alquila C_{1-6} , ou grupo C_{1-6} bivalente são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi, e $-NR^5R^6$; e

R^4 é selecionado de -H, alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , e cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} .

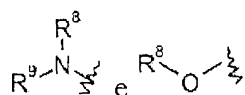
Particularmente, o método da invenção é um método de preparar um composto da Fórmula I, em que

X é selecionado de Cl, Br, F e OH;

R^1 é selecionado de alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , fenil-alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-4} , cicloalquenila C_{4-6} -alquila C_{1-4} , arila C_{6-10} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-10} , e cicloalquenila C_{4-6} , em que os ditos alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , fenil-alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-4} , cicloalquenila C_{4-6} -alquila C_{1-4} , arila C_{6-10} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-10} , e cicloalquenila C_{4-6} usados na definição de R^1 são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi, e $-NR^5R^6$;

R^2 é selecionado de alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} e cicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-4} , em que os ditos alquila C_{1-6} , alquenila C_{2-6} , cicloalquila C_{3-6} e cicloalquila C_{3-6} -alquila C_{1-4} usados na definição de R^2 são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e $-NR^5R^6$;

R^3 é selecionado de -H, alquila C_{2-5} , heterocicloalquila C_{3-6} ,



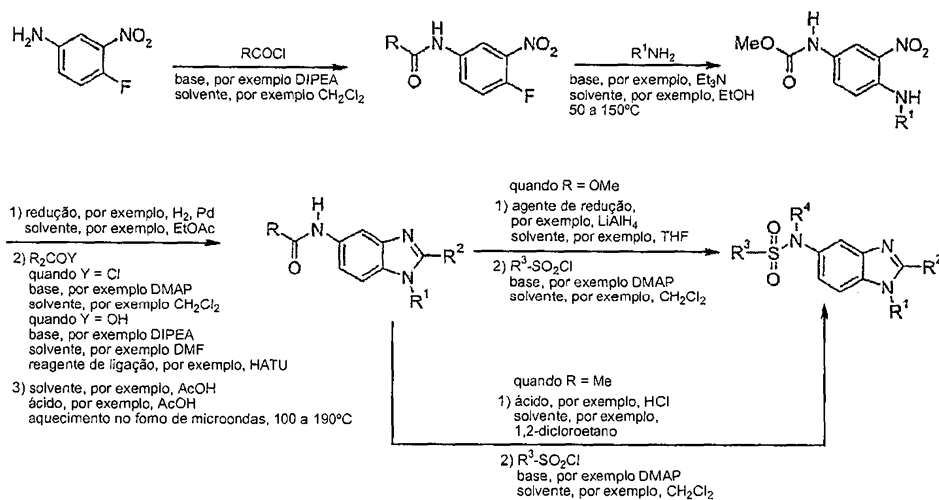
opcionalmente substituídos com um ou mais alquila C_{1-6} ;

em que o dito heterocicloalquila C_{3-6} contém pelo menos um átomo de nitrogênio no anel e o radical de heterocicloalquila C_{3-6} está localizado em pelo menos um átomo de nitrogênio no anel, e cada um de R^8 e R^9 é independentemente selecionado de -H, alquila C_{1-6} , morfolinil-alquila C_{1-3} , pirrolidinil-alquila C_{1-3} , e piperidinil-alquila C_{1-3} , em que os ditos alquila C_{1-6} , morfolinil-alquila C_{1-3} , pirrolidinil-alquila C_{1-3} , e piperidinil-alquila C_{1-3} são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e $-NR^5R^6$; e

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

Os compostos da presente invenção também podem ser 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 no relatório descritivo

15 Avaliação Biológica

Ligação do receptor de hCB_1 e hCB_2

As membranas do receptor de CB_1 humano do Receptor Biology (hCB_1) ou do receptor de CB_2 humano da BioSignal (hCB_2) são descongeladas a 37° C, passadas 3 vezes através de uma agulha de

extremidade abrupta de calibre 25, diluídas no tampão de ligação de canabinóide (50 mM de Tris, 2,5 mM de EDTA, 5 mM de MgCl_2 , e 0,5 mg/ml de BSA isento de ácido graxo, pH 7,4) e alíquotas contendo a quantidade apropriada de proteína são distribuídas em placas de 96 reservatórios. A IC_{50} dos compostos da invenção em hCB_1 e hCB_2 é avaliada a partir de curvas de resposta de dose de 10 pontos feitas com ^3H -CP55,940 a 20000 a 25000 dpm por reservatório (0,17 a 0,21 nM) em um volume final de 300 μl . A ligação total e não específica é determinada na ausência e presença de 0,2 μM de HU210 respectivamente. As placas são turbilhonadas e incubadas durante 60 minutos na temperatura ambiente, filtradas através de Unifilters GF/B (pré molhados em polietilenoimina a 0,1 %) com o colhedor Tomtec ou Packard usando 3 ml de tampão de lavagem (50 mM de Tris, 5 mM de MgCl_2 , 0,5 mg de BSA pH 7,0). Os filtros são secos durante 1 hora a 55° C. A radioatividade (cpm) é contada em um TopCount (Packard) depois de adicionar 65 μl /reservatório de líquido de cintilação MS-20.

Ligação de GTP γ S de hCB_1 e hCB_2

As membranas do receptor de CB_1 humano da Receptor Biology (hCB_1) ou do receptor de CB_2 humano (BioSignal) são descongeladas a 37° C, passadas 3 vezes através de uma agulha de extremidade abrupta de calibre 25 e diluídas no tampão de ligação de GTP γ S (50 mM de Hepes, 20 mM de NaOH, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 5 mM de MgCl_2 , pH 7,4, 0,1 % de BSA). A EC_{50} e E_{max} dos compostos da invenção são avaliadas a partir das curvas de resposta de dose de 10 pontos feitas em 300 μl com a quantidade apropriada de proteína de membrana e 100000 a 130000 dpm de GTP γ ^{35}S por reservatório (0,11 a 0,14 nM). A ligação estimulada básica e máxima 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) de GDP antes da distribuição em placas (15 μM (hCB_2) ou

30 μM (hCB_1) de GDP final). As placas são turbilhonadas e incubadas durante 60 minutos na temperatura ambiente, filtradas em Unifilters GF/B (pré molhados em água) com o colhedor Tomtec ou Packard usando 3 ml de tampão de lavagem (50 mM de Tris, 5 mM de MgCl_2 , 50 mM de NaCl, pH 7,0). Os filtros são secos durante 1 hora a 55° C. A radioatividade (cpm) é contada em um TopCount (Packard) depois de adicionar 65 μl /reservatório de líquido de cintilação MS-20. Estudos de inversão de antagonista são feitos do mesmo modo exceto que (a) uma curva de resposta de dose de agonista é feita na presença de uma concentração constante de antagonista, ou (b) uma curva de resposta de dose de antagonista é feita na presença de uma concentração constante de agonista.

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

$$K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{rad}] / K_d),$$

Em que a IC_{50} é a concentração do composto da invenção em que 50 % de deslocamento foi observado;

$[\text{rad}]$ é uma concentração de ligando radioativo padrão ou de referência neste momento; K_d é a constante de dissociação do ligando radioativo para o receptor particular.

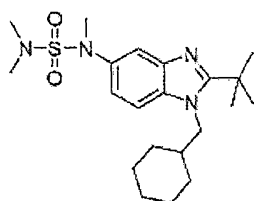
Usando os ensaios acima mencionados, a K_i para os receptores de CB_1 humanos para a maioria dos compostos da invenção é medida para estar na faixa de 5 a 25 nM. A K_i para os receptores de CB_2 humanos para a maioria dos compostos da invenção é medida para estar na faixa de cerca de 0,7 a 3,5 nM. A EC_{50} para os receptores de CB_1 humanos para a maioria dos compostos da invenção é medida para estar na faixa de cerca de 24 a 84 nM. A E_{max} para os receptores de CB_1 humanos para a maioria dos compostos da invenção é medida para estar na faixa de cerca de 105 a 116 %.

EXEMPLOS

A invenção será ainda descrita em mais detalhe pelos Exemplos seguintes que descrevem os métodos com os quais os compostos da presente invenção podem ser preparados, purificados, analisados e biologicamente testados, e que não devem ser interpretados como limitando a invenção.

Exemplo 1

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



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



2-terc-butil-1-(ciclo-hexilmetil)-N-metil-1H-benzimidazol-5-
amina (40 mg, 0,133 mmol) (para a preparação, ver as etapas B, C, D, E e F seguintes) e cloreto de dimetilsulfamoíla (0,020 ml, 0,173 mmol) foram agitados em 3 ml de diclorometano contendo uma quantidade catalítica de DMAP durante a noite na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 20 a 80 % de CH₃CN/H₂O e depois liofilizado fornecendo o composto título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 36 mg (52 %); ¹H RMN (400 MHz, METANOL-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); MS (ESI) ($M + H$)⁺ 407. 3; Anal. Calculado para $C_{21}H_{34}N_4O_2S$ + 1,3 TFA + 0,3 H₂O: C, 50,60; H, 6,46; N, 10,00. Encontrado: C, 50,64; H, 6,47; N, 10,15.

36

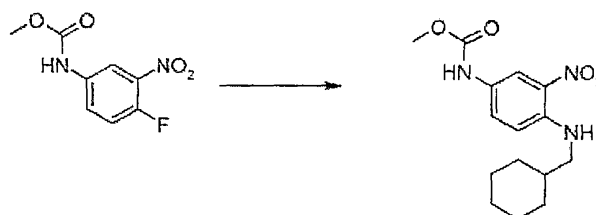
Etapa B. (4-Fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metila



5 Cloroformiato de metila (13,2 ml, 170,2 mmoles) foi adicionado às gotas a uma solução de diclorometano (200 ml) fria (0° C) de 4-fluoro-3-nitro anilina (24,15 g, 154,7 mmoles) e DIPEA (35 ml, 201 mmoles). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite.

10 A solução depois foi diluída com 200 ml de diclorometano e lavada com HCl 2M, salmoura e seca em MgSO₄ anidro. O solvente foi concentrado e o produto foi diretamente usado para a etapa seguinte sem outra purificação. Rendimento: 35,5 g (99 %); ¹H RMN (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).

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

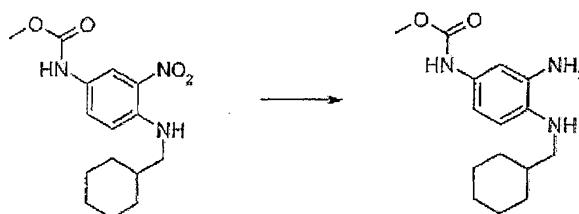


(4-Fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metila (1,00 g, 4,67 mmoles) e ciclo-hexilmetil amina (0,730 ml, 5,60 mmoles) foram agitados em EtOH (20 ml) contendo TEA (1,0 ml, 7,00 mmoles) a 75° C durante 24 horas.

20 O solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução de KHSO₄ a 5 %, solução de NaHCO₃ saturada, salmoura e seco em MgSO₄ anidro. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante

usando 4:1/hex:EtOAc em gel de sílica. Rendimento: 1,05 g (73 %); ^1H RMN (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).

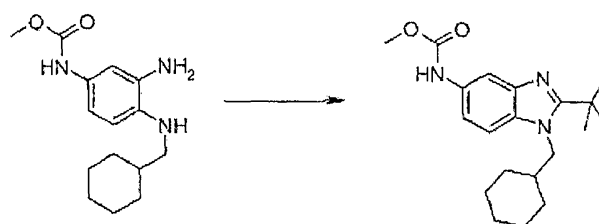
Etapa D. {3-Amino-4-[(ciclo-hexilmetil)amino]fenil}carbamato de metila



{4-[(Ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}carbamato de metila (1,05 g, 3,42 mmoles) foi dissolvido em 30 ml de EtOAc contendo uma quantidade catalítica de Pd/C a 10 %. A solução foi agitada em um aparelho de hidrogenação Parr sob atmosfera de H_2 (40 psi (276 kPa)) na temperatura ambiente durante a noite. A solução foi filtrada através de Celite e o solvente evaporado.

O produto foi diretamente usado para a etapa seguinte sem outra purificação. Rendimento: 950 mg (99 %). MS (ESI) $(\text{M} + \text{H})^+$ 277,9.

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



{3-Amino-4-[(ciclo-hexilmetil)amino]fenil}carbamato de metila (950 mg, 3,43 mmoles) e DMAP (100 mg, 0,858 mmol) foram dissolvidos em 25 ml de diclorometano. Cloreto de trimetilacetila (0,460 ml, 3,77 mmoles) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada na temperatura

ambiente durante 1 hora. O solvente foi concentrado. O resíduo foi dividido em duas porções e cada uma delas foi dissolvida em 3 ml de AcOH glacial em um tubo selado. As soluções foram aquecidas a 150° C usando um instrumento de microondas Personal Chemistry Smith Synthesizer durante
 5 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, salmoura e seco em MgSO₄ anidro. O produto bruto foi purificado pela cromatografia cintilante usando 3:1/diclorometano:éter dietílico. Rendimento: 656 mg (56 %); ¹H RMN (400
 10 MHz, CLOROFORMIO-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).

**Etapa F. 2-terc-butil-1-(ciclo-hexilmetil)-N-metil-1H-benzimidazol-5-
 15 amina**



[2-terc-butil-1-(ciclo-hexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-

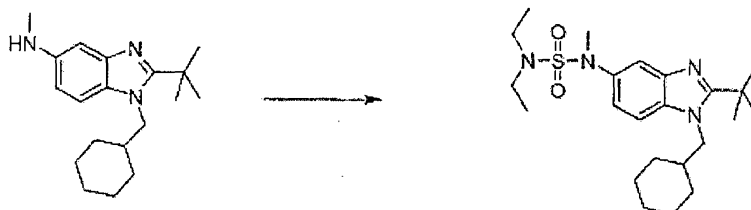
carbamato de metila (650 mg, 1,89 mmol) foi dissolvido em 20 ml de THF a 0° C sob nitrogênio. HCl/éter 1 M (2,65 ml, 2,65 mmoles) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada a 0° C durante 15 min. LiAlH₄ (360 mg, 9,45
 20 mmoles) depois foi adicionado lentamente e a solução foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi resfriada bruscamente a 0° C pela adição de MeOH (5 ml) seguido por água (10 ml). A solução foi diluída com EtOAc e lavada com solução de NaHCO₃ saturada, salmoura e seca em MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado e o produto foi
 25 usado diretamente para a Etapa A sem outra purificação. Rendimento: 544 mg

(96 %). ^1H RMN (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).

39

5 Exemplo 2

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



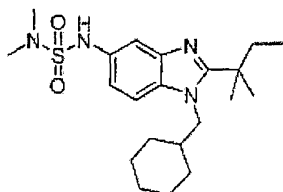
Uma solução de dietilamina (0,103 ml, 1,00 mmol) em 1 ml de diclorometano e TEA (0,140 ml, 1,00 mmol) foram adicionado
 10 sequencialmente a uma solução fria (0° C) de SO_2Cl_2 (0,160 ml, 2,00 mmoles) em diclorometano (1 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio. A solução depois foi agitada na temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi lavada com solução de KHSO_4 a 5 %, salmoura e seca em MgSO_4 anidro. O solvente foi concentrado. O resíduo depois foi dissolvido em 1 ml
 15 de diclorometano, ao qual uma solução de 2-terc-butil-1-(ciclo-hexilmetil)-N-metil-1H-benzimidazol-5-amina (25 mg, 0,0835 mmol) e DMAP (catalítico) em 1 ml de diclorometano foi adicionada às gotas. A solução foi agitada na temperatura ambiente durante 24 horas. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 30 a 80 % de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ e liofilizado fornecendo o
 20 composto título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 15 mg (33 %); ^1H RMN (400 MHz, METANOL- D_4) δ 1,13 (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); MS (ESI) ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 435,2; Anal. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + 1,2 \text{ TFA} + 0,8 \text{ H}_2\text{O}$: C,

25

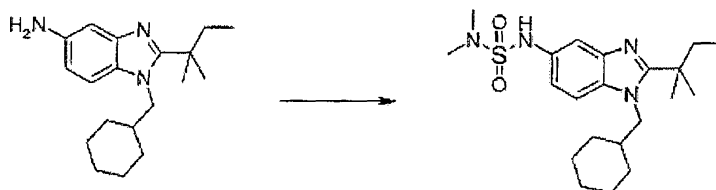
52,07; H, 7,02; N, 9,56. Encontrado: C, 52,00; H, 7,01; N, 9,55.

Exemplo 3

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



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



DMAP (80,1 mg, 0,65 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-(ciclo-hexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-amina (69,5 mg, 0,18 mmol) (para a preparação, ver as etapas B, C, D, E e F seguintes) em acetonitrila (10 ml) a 0° C, seguido pela adição de cloreto de dimetilsulfamoila (22 µl, 28,7 mg, 0,20 mmol). A mistura resultante foi aquecida no refluxo durante 20 horas e depois resfriada bruscamente com MeOH (2 ml). Depois da evaporação do solvente, o resíduo foi dissolvido em EtOAc (100 ml) e lavado com solução aquosa de NaCl (10 ml) e seco em Na₂SO₄. Depois da filtração e evaporação, o resíduo foi purificado por MPLC (hexanos/EtOAc 1:1 como o eluente em gel de sílica) para fornecer o composto título como um sólido branco (56,2 mg, 76 %), que foi convertido a um sólido branco como um sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,84 (t, J = 7,52 Hz, 3 H), 1,24 (m, 5 H), 1,64 (m, 2 H), 1,66 (s, 6 H), 1,71 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,01 (q, J = 7,55 Hz, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 2,82 (s, 6 H), 4,44 (d, J = 7,81 Hz, 2 H), 7,37 (dd, J = 8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)⁺: 407,3; Anal.

Calculado para $C_{21}H_{34}N_4O_2S + 1,0 \text{ TFA} + 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 52,70; H, 6,81; N, 10,69. Encontrado: C, 52,70; H, 6,66; N, 10,45.

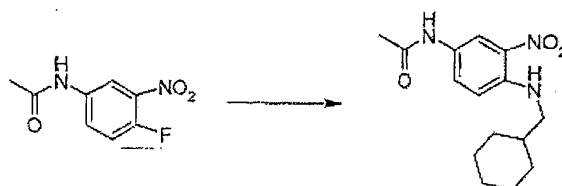
41

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



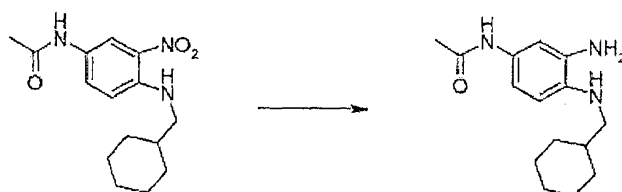
4-Fluoro-3-nitro-anilina (45,0 g, 288,2 mmoles) foi adicionado às porções ao anidrido acético (150 ml) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas. O sólido branco foi coletado e seco a vácuo para fornecer o composto título (42,0 g, 70 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,23 (s, 3 H), 7,26 (m, 1 H), 7,50 (s amplo, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 8,23 (dd, $J = 6,44, 2,73$ Hz, 1 H).

Etapa C. N-{4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}acetamida



Ciclo-hexilmetilamina (2,86 ml, 2,49 g, 22,0 mmoles) foi adicionado a uma mistura de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (3,96 g, 20,0 mmoles) e carbonato de sódio (4,66 g, 44 mmoles) em EtOH (50 ml) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida durante 48 horas a 60°C , e diluída com H_2O (800 ml). O sólido alaranjado foi precipitado e coletado para fornecer o produto desejado (6,60 g, 100 %). MS (ESI) ($M + H$) $^+$: 292,32.

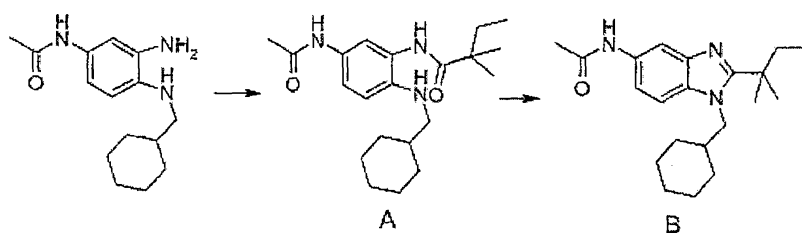
Etapa D. N-{3-amino-4-[(ciclo-hexilmetil)amino]fenil}acetamida



O produto bruto acima N-{4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}acetamida (6,60 g) foi hidrogenado em acetato de etila (300 ml)

catalisado por Pd/C a 10 % (0,5 g) a 20 a 30 psi (138 a 207 kPa) de H₂ em agitador Parr durante 4,5 horas na temperatura ambiente. Depois da filtração através de celite e da concentração, 5,08 g (97 %) de um sólido purpúreo foi obtido que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (m, 2 H), 1,24 (m, 3 H), 1,59 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,91 (d, J = 6,64 Hz, 2 H), 3,37 (s amplo, 3 H), 6,56 (d, J = 8,40 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 8,30, 2,25 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 2,34 Hz, 1 H). MS (ESI) (M + H)⁺: 262,31.

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

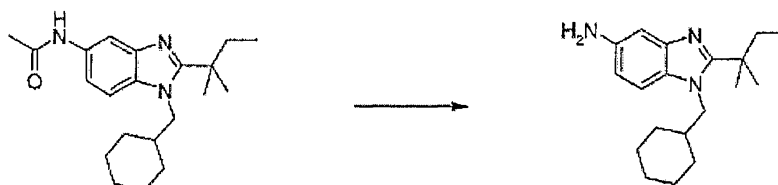


DMAP (0,65 g, 5,3 mmoles) foi adicionado a uma suspensão de N-{3-amino-4-[(ciclo-hexilmetil)amino]fenil}acetamida (2,09 g, 8,0 mmoles) em diclorometano (40 ml) a -10° C, seguido pela adição de 2,2-cloreto de dimetilbutirila (1,51 g, 11,2 mmoles). A mistura resultante foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Depois da evaporação do solvente, 4,14 g de um sólido marrom foram obtidos, que foram consistentes com o produto de ligação desejado A. MS (ESI) (M + H)⁺ = 360,07.

308,1 mg do produto bruto A acima foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano (5 ml) em um tubo de teste coberto com Teflon. O vaso foi irradiado por microondas durante 3 horas a 170° C. Na 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 em Na₂SO₄. Depois da filtração e evaporação, o resíduo foi purificado por MPLC (hexanos/EtOAc 1:1 como o eluente em gel de sílica) para fornecer o composto título como um sólido amarelo claro (111,0 mg, 55 %).

que foi convertido a um sólido branco como um sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0,84 (t, $J = 7,52$ Hz, 3 H), 1,25 (m, 5 H), 1,63 (m, 2 H), 1,66 (s, 6 H), 1,70 (m, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 2,01 (q, $J = 7,42$ Hz, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 4,44 (d, $J = 7,81$ Hz, 2 H), 7,50 (dd, $J = 8,98, 1,95$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 9,18$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H). MS (ESI) ($M + \text{H}$) $^+$: 342,05.

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

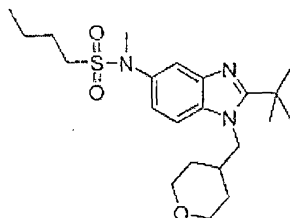


N-[1-(ciclo-hexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-

benzimidazol-5-il]acetamida (110,0 mg, 0,32 mmol) foi dissolvido em EtOH (3 ml) e HCl 2 N (2 ml) em um tubo de teste coberto com Teflon. O vaso foi irradiado por microondas durante 45 min. a 120°C . Na evaporação do solvente, o composto título foi obtido como um sólido branco acinzentado (117,8 mg, 100 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0,87 (t, $J = 7,52$ Hz, 3 H), 1,27 (m, 5 H), 1,66 (m, 3 H), 1,71 (s, 6 H), 1,78 (m, 2 H), 2,05 (q, $J = 7,42$ Hz, 2 H), 2,13 (m, 1 H), 4,53 (d, $J = 7,62$ Hz, 2 H), 7,66 (dd, $J = 8,79, 1,56$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H), 8,17 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($M + \text{H}$) $^+$: 300,05.

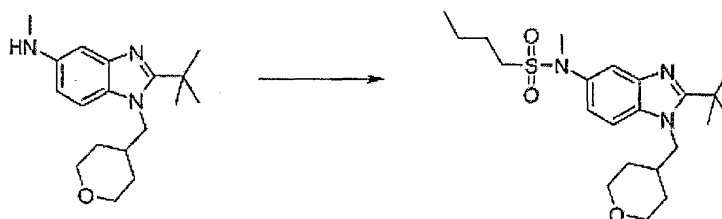
Exemplo 4

N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metilbutano-1-sulfonamida



Etapa A: N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metilbutano-1-sulfonamida

44



2-terc-butil-N-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-

benzimidazol-5-amina (para a preparação ver as Etapas B, C, D, E e F

5 seguintes) (38 mg, 0,126 mmol) e cloreto de 1-butanossulfonila (0,025 ml, 0,189 mmol) foram agitados em 3 ml de DCM contendo uma quantidade catalítica de DMAP na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 10 a 60 % de CH₃CN/H₂O e liofilizado fornecendo o composto título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 39 mg (58 %). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ 0,88 - 0,94 (m, J = 7,42, 7,42 Hz, 3 H), 1,43 (dq, J = 15,06, 7,41 Hz, 2 H), 1,53 - 1,59 (m, 2 H), 1,59 - 1,66 (m, 2 H), 1,69 (s, 9 H), 1,71 - 1,77 (m, 2 H), 2,35 - 2,42 (m, 1 H), 3,10 - 3,16 (m, 2 H), 3,35 (dt, J = 11,52, 2,73 Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,93 (d, J = 3,12 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 3,71 Hz, 1 H), 4,54 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 7,69 (dd, J = 8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 1,56 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)⁺ 422,2; Anal. Calculado para C₂₂H₃₅N₃O₃S + 1,3 TFA + 1,2 H₂O: C, 49,96; H, 6,60; N, 7,10. Encontrado: C, 49,98; H, 6,67; N, 6,83.

Etapa B: (4-Fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metila

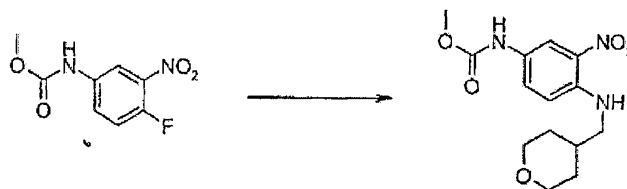


20 Cloroformiato de metila (13,2 ml, 170,2 mmoles) foi adicionado às gotas a uma solução de diclorometano (200 ml) fria (0° C) de 4-fluoro-3-nitro anilina (24,15 g, 154,7 mmoles) e DIPEA (35 ml, 201

mmoles). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A solução depois foi diluída com 200 ml de diclorometano e lavada com HCl 2 M, salmoura e seca em MgSO_4 anidro. O solvente foi concentrado e o produto foi diretamente usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

5 Rendimento: 35,5 g (99 %). ^1H RMN (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).

Etapa C: {3-Nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil} carbamato de metila

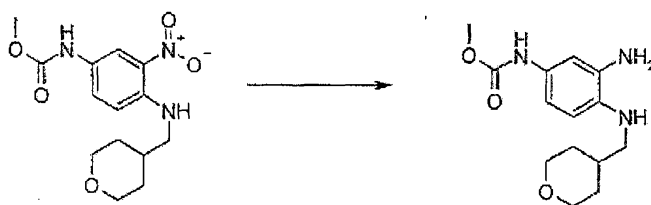


10 (4-Fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metila (2,0 g, 9,32 mmoles) e 4-aminometil tetraidropirano (1,28 g, 11,2 mmoles) foram agitados em 50 ml de EtOH contendo TEA (2,0 ml, 14,0 mmoles) a 75°C durante 48 horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com KHSO_4 a 5 % aquoso, solução de NaHCO_3 aquoso saturada, salmoura e seco em MgSO_4 anidro. O produto bruto foi purificado por cromatografia

15 cintilante em gel de sílica usando 1:1/hexanos:EtOAc como o eluente. Rendimento: 2,53 g (88 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ 1,42 (ddd, $J = 25,24, 12,06, 4,49$ Hz, 2 H), 1,73 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H), 1,76 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H), 1,88 - 2,01 (m, 1 H), 3,22 (dd, $J = 6,74, 5,57$ Hz, 2 H), 3,42

20 (td, $J = 11,86, 2,05$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,01 (d, $J = 4,30$ Hz, 1 H), 4,04 (d, $J = 3,51$ Hz, 1 H), 6,48 (br. s, 1 H), 6,85 (d, $J = 9,37$ Hz, 1 H), 7,65 (br. s, 1 H), 8,03 - 8,09 (m, 2 H).

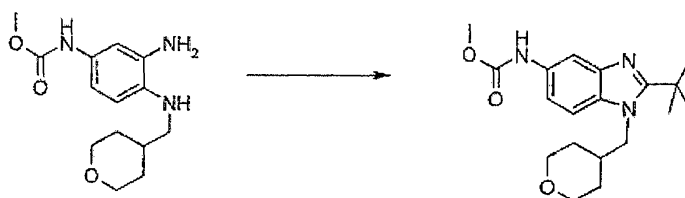
Etapa D: {3-Amino-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil} carbamato de metila



{3-Nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-

carbamato de metila (2,53 g, 8,18 mmoles) foi dissolvido em 50 ml de EtOAc contendo uma quantidade catalítica de Pd/C a 10 %. A solução foi agitada sob atmosfera de H₂ (40 psi) usando um aparelho de hidrogenação Parr durante a noite na temperatura ambiente. A solução foi filtrada através de celite e o solvente foi evaporado. Rendimento: 2,29 g (99 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ 1,40 (ddd, J = 25,09, 12,01, 4,49 Hz, 2 H), 1,70 - 1,74 (m, 1 H), 1,74 - 1,77 (m, 1 H), 1,81 - 1,92 (m, 1 H), 2,99 (d, J = 6,64 Hz, 2 H), 3,34 (br. s, 2 H), 3,41 (dt, J = 11,81, 2,15 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,99 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 4,02 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 6,38 (br. s, 1 H), 6,55 - 6,60 (m, 1 H), 6,62 - 6,68 (m, 1 H), 6,95 (br. s, 1 H).

Etapla E: [2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]carbamato de metila

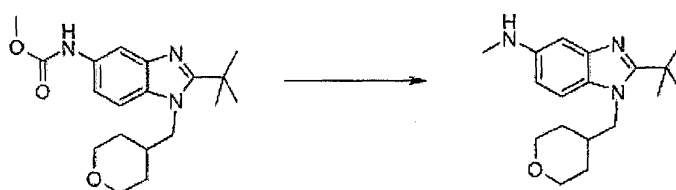


{3-Amino-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-

carbamato de metila (2,29 g, 8,20 mmoles) e DMAP (0,20 g, 1,64 mmol) foram dissolvidos em 75 ml de DCM. Cloreto de trimetilacetila (1,10 ml, 9,02 mmoles) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas. A solução foi lavada com solução de NaHCO₃ aquosa, salmoura e seca em MgSO₄ anidro. O resíduo foi dissolvido em 25 ml de AcOH e foi aquecido a 125° C durante 1 hora usando um aparelho de microondas Personal Chemistry. O solvente foi evaporado. O resíduo foi

dissolvido em EtOAc e lavado com solução de NaHCO₃ aquosa, salmoura e seco em MgSO₄ anidro. O produto bruto foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica usando 4:3/hexanos:acetona como o eluente. Rendimento: 1,81 g (64 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ 1,48 - 1,54 (m, 4 H) 1,56 (s, 9 H) 2,23 - 2,35 (m, 1 H) 3,27 - 3,35 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,96 (t, J = 2,93 Hz, 1 H) 3,99 (t, J = 3,03 Hz, 1 H) 4,18 (d, J = 7,42 Hz, 2 H) 6,63 (br. s, 1 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 7,41 (br. s, 1 H) 7,61 (d, J = 1,95 Hz, 1 H).

Etapa F: 2-terc-butil-N-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina



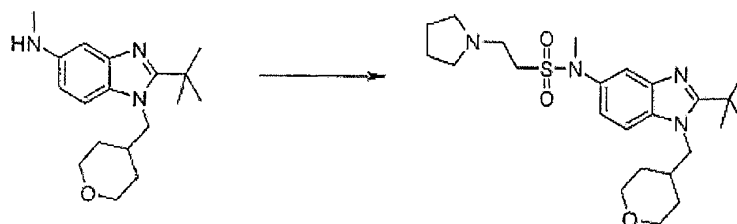
[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-

benzimidazol-5-il]carbamato de metila (1,80 g, 5,21 mmoles) foi dissolvido em 75 ml de THF a 0° C. HCl/éter 1 M (7,3 ml, 7,29 mmoles) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada a 0° C durante 15 min. LiAlH₄ (988 mg, 26,1 mmoles) foi adicionado lentamente e a solução foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi resfriada bruscamente a 0° C pela adição de MeOH (5 ml) seguido por água (10 ml) e a solução foi deixada agitar na temperatura ambiente durante 30 min. Na₂SO₄ anidro (10 g) foi adicionado e a solução foi agitada na temperatura ambiente durante 30 min adicionais. A solução foi filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução de NaHCO₃ aquosa, salmoura e seco em MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado. Rendimento: 1,54 g (98 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ 1,49 - 1,53 (m, 4 H), 1,53 - 1,57 (m, 9 H), 2,22 - 2,32 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 3,26 - 3,35 (m, 2 H), 3,95 (t, J = 3,03 Hz, 1 H), 3,97 - 4,00 (m, 1 H), 4,13 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 6,61 (dd, J

= 8,59, 2,15 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

Exemplo 5:

N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-2-pirrolidin-1-iletanossulfonamida



5 2-terc-butil-N-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina (30 mg, 0,0996 mmol) foi dissolvido em 2 ml de DCE contendo piridina (0,012 ml, 0,149 mmol). Cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonila (0,012 ml, 0,129 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada na temperatura ambiente durante 3 horas. Pirrolidina (0,080 ml, 0,996 mmol)

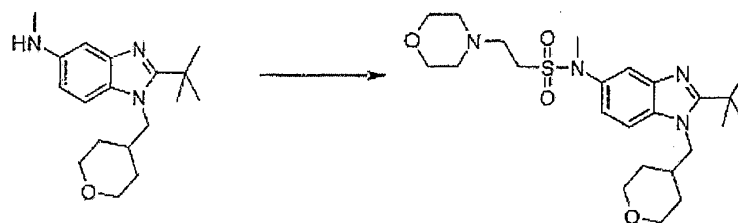
10 foi adicionado e a solução foi agitada na temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi lavada com solução de NaHCO₃ aquosa saturada, salmoura e seca em MgSO₄ anidro. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 10 a 50 % de CH₃CN/H₂O e liofilizado fornecendo o composto título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 44 mg (77

15 %). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,50 - 1,56 (m, 2 H), 1,56 - 1,64 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 2,00 - 2,08 (m, 2 H), 2,09 - 2,20 (m, 2 H), 2,32 - 2,43 (m, 1 H), 3,06 - 3,21 (m, 2 H), 3,35 (td, J = 11,67, 2,25 Hz, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,63 - 3,77 (m, 6 H), 3,93 (d, J = 3,12 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 3,12 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,66 (dd, J = 8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 1,56

20 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)⁺ 463,1.

Exemplo 6:

N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-2-morfolin-4-iletanossulfonamida

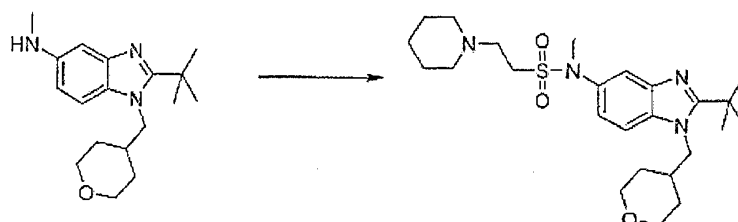


49

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

15 Exemplo 7

N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-2-piperidin-1-iletanossulfonamida

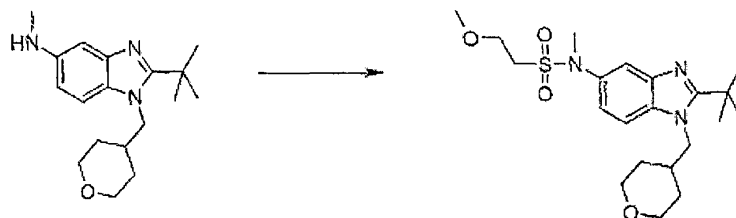


Seguindo o mesmo procedimento como no Exemplo 5 usando 2-terc-butil-N-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-
 amina (130 mg, 0,431 mmol), cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonila (0,054 ml,
 0,517 mmol), piridina (0,052 ml, 0,647 mmol) e piperidina (0,213 ml, 2,16
 20

mmoles) em 5 ml de DCE. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 10 a 50 % de CH₃CN/H₂O e liofilizado fornecendo o composto título como o sal de TFA correspondente. 50
 Rendimento: 52 mg (20 %). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,52 - 1,58 (m, 2 H), 1,59 - 1,68 (m, 2 H), 1,70 (s, 9 H), 1,73 - 1,84 (m, 3 H), 1,88 - 1,97 (m, 2 H), 2,34 - 2,42 (m, 1 H), 2,98 (t, J = 11,72 Hz, 2 H) 3,35 (td, J = 11,57, 2,44 Hz, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 3,50 - 3,53 (m, 2 H), 3,54 - 3,59 (m, 2 H), 3,68 - 3,74 (m, 2 H), 3,93 (d, J = 3,12 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 7,71 (dd, J = 8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)⁺ 477,0; Anal. Calculado para C₂₅H₄₀N₄O₃S + 3,4 TFA + 0,9 H₂O: C, 43,38; H, 5,17; N, 6,36. Encontrado: C, 43,41; H, 5,14; N, 6,36.

Exemplo 8

N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-2-metóxi-N-metiletanossulfonamida



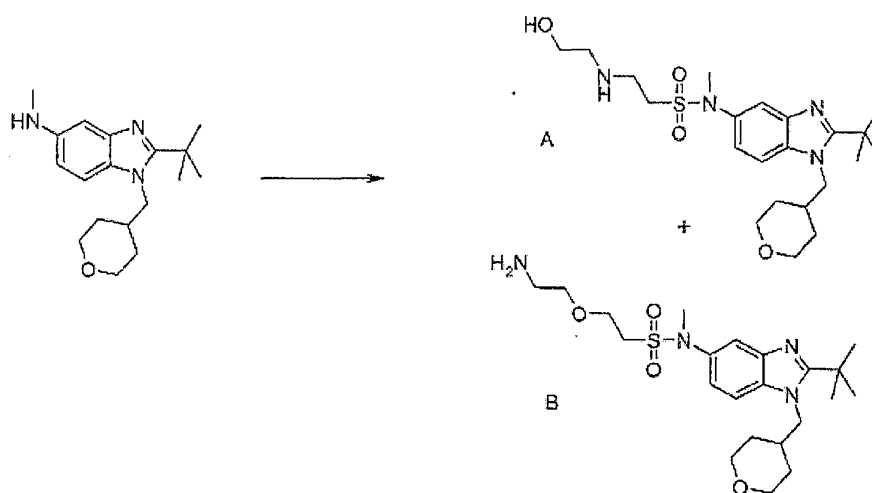
Seguindo o mesmo procedimento como no Exemplo 5 usando 2-terc-butil-N-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-
 amina (60 mg, 0,199 mmol), cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonila (0,024 ml, 0,299 mmol), piridina (0,024 ml, 0,299 mmol) e NaOMe/MeOH 2 M (0,5 ml) em 3 ml de DCE. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução de NaHCO₃ aquosa saturada, salmoura e seco em MgSO₄ anidro. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 10 a 50 % de CH₃CN/H₂O e liofilizado fornecendo o composto título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 20 mg (20 %). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,52 - 1,57 (m, 2 H), 1,57 - 1,63 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 2,35 - 2,41 (m, 1 H), 3,32 - 3,35 (m, 4 H), 3,36 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H),

3,75 (t, J = 5,57 Hz, 2 H), 3,93 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 3,71 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,66 (dd, J = 8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 9,18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)⁺ 424,0; Anal. Calculado para C₂₁H₃₃N₃O₄S + 1,2 TFA + 0,9 H₂O: C, 48,74; H, 6,29; N, 7,29. Encontrado: C, 48,69; H, 6,19; N, 7,50.

Exemplo 9

Produto A: N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-2-[(2-hidroxietil)amino]-N-metiletanossulfonamida

Produto B: 2-(2-Aminoetóxi)-N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metiletanossulfonamida

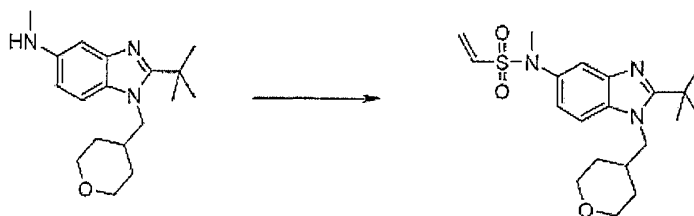


Seguindo o mesmo procedimento como no Exemplo 5 usando 2-terc-butil-N-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina (33 mg, 0,109 mmol), cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonila (0,014 ml, 0,131 mmol), piridina (0,013 ml, 0,164 mmol) e etanolamina (0,066 ml, 1,09 mmol) em 3 ml de DCE. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 10 a 50 % de CH₃CN/H₂O e liofilizado fornecendo os compostos do título como os sais de TFA correspondentes. Rendimento: Produto A: 37 mg (60 %); Produto B: 14 mg (23 %). Produto A: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,51 - 1,57 (m, 2 H), 1,56 - 1,63 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 2,33 - 2,42 (m, 1 H), 3,16 - 3,21 (m, 2 H), 3,35 (td, J = 11,57, 2,44 Hz, 2 H),

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

Exemplo 10

N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metiletilenosulfonamida

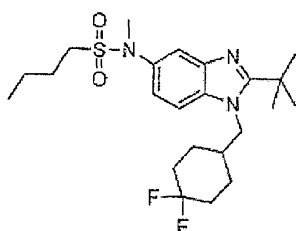


Seguindo o mesmo procedimento como no Exemplo 5 usando 2-terc-butil-N-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina (49 mg, 0,163 mmol), cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonila (0,022 ml, 0,212 mmol), piridina (0,020 ml, 0,245 mmol) e amônia/EtOH 2 M (0,5 ml) em 3 ml de DCE. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução de NaHCO₃ aquosa saturada, salmoura e seco em MgSO₄ anidro. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 10 a 60 % de CH₃CN/H₂O e liofilizado fornecendo o composto título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 34 mg (41 %). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,52 - 1,58 (m, 2 H), 1,58 - 1,67 (m, 2 H), 1,69

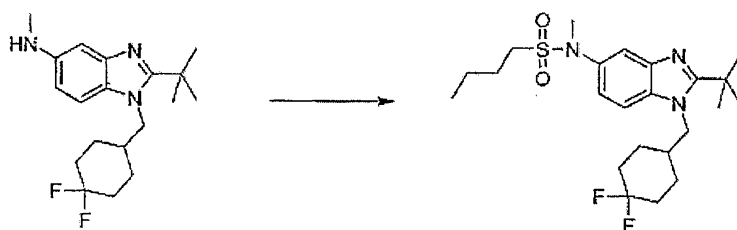
(s, 9 H), 2,34 - 2,43 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,33 - 3,39 (m, 2 H), 3,93 (d, J = 3,12 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 3,52 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 6,10 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 6,13 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 16,50, 10,06 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,56 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)⁺ 392,0; Anal. Calculado para C₂₀H₂₉N₃O₃S + 1,3 TFA + 0,3 H₂O: C, 49,79; H, 5,71; N, 7,71. Encontrado: 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



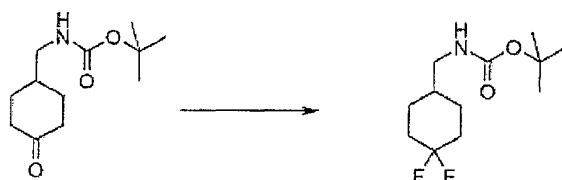
Etapa A: N-{2-terc-butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-N-metilbutano-1-sulfonamida



2-terc-butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-N-metil-1H-benzimidazol-5-amina (para a preparação ver as Etapas B, C, D, E, F e G seguintes) (46 mg, 0,137 mmol) e cloreto de 1-butanossulfonila (0,063 ml, 0,411 mmol) foram agitados em 3 ml de DCM contendo uma quantidade catalítica de DMAP na temperatura ambiente durante 6 horas. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 10 a 75 % de CH₃CN/H₂O e liofilizado fornecendo o composto título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 48 mg (62 %). ¹H RMN (400 MHz,

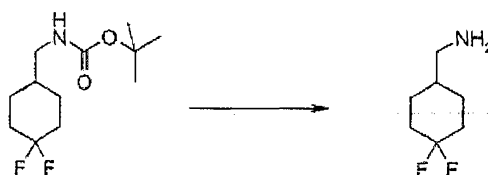
METANOL-D₄): δ 0,92 (t, J = 7,32 Hz, 3 H), 1,43 (td, J = 14,94, 7,42 Hz, 2 H), 1,52 - 1,63 (m, 2 H), 1,69 (s, 9 H), 1,70 - 1,76 (m, 4 H), 1,76 - 1,84 (m, 2 H), 2,02 - 2,12 (m, 2 H), 2,22 - 2,31 (m, 1 H), 3,10 - 3,17 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 4,56 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,69 (dd, J = 8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 9,18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M + H)⁺ 456.

Etapa B: [(4,4-Difluorociclo-hexil)metil]carbamato de terc-butila



4-N-Boc-aminometil ciclo-hexanona (1,00 g, 4,4 mmoles) foi dissolvido em 30 ml de DCM a 0° C. DAST (1,45 ml, 11,0 mmoles) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A solução foi lavada com solução de KHSO₄ aquoso a 5 %, solução de NaHCO₃ aquosa saturada, salmoura e seca em MgSO₄ anidro. O produto bruto foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica usando 3:1/hexanos:EtOAc como o eluente. Rendimento: 508 mg (46 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ 1,19 - 1,36 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,51 - 1,56 (m, 1 H), 1,59 - 1,75 (m, 2 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 2,01 - 2,16 (m, 2 H), 3,03 (t, J = 6,54 Hz, 2 H), 4,62 (br. s, 1 H).

Etapa C: Cloridreto de [(4,4-difluorociclo-hexil)metil]amina

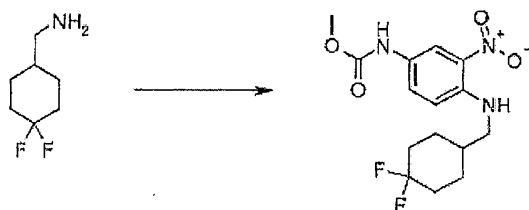


[(4,4-Difluorociclo-hexil)metil]carbamato de terc-butila (505 mg, 2,03 mmoles) foi agitada em 5 ml de HCl/AcOH 1 M na temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi lavado com éter, filtrado e seco. Rendimento: 330 mg (88 %). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,28 - 1,40 (m, 2 H), 1,71 - 1,82 (m, 2 H), 1,84 (d, J =

3,12 Hz, 2 H), 1,86 - 1,89 (m, 1 H), 2,03 - 2,15 (m, 2 H), 2,85 (d, J = 7,03 Hz, 2 H).

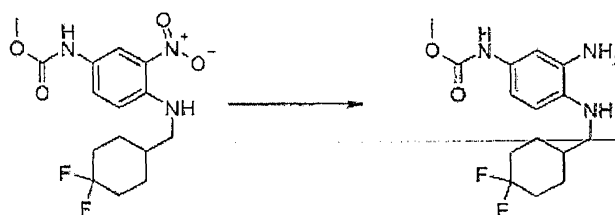
55

Etapa D: (4-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]amino}-3-nitrofenil) carbamato de metila



5 Seguindo o mesmo procedimento como na Etapa C do Exemplo 4 usando cloridreto de [(4,4-difluorociclo-hexil)metil]amina (210 mg, 1,12 mmol), (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metila (200 mg, 0,934 mmol) e TEA (0,390 ml, 2,80 mmoles) em 10 ml de EtOH. O produto bruto foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica usando éter/DCM a 5 % como o eluente. Rendimento: 200 mg (62 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ 1,34 - 1,47 (m, 2 H), 1,65 - 1,75 (m, 2 H), 1,78 - 1,85 (m, 1 H), 1,90 - 1,93 (m, 1 H), 1,94 - 1,97 (m, 1 H), 2,10 - 2,21 (m, 2 H), 3,23 (dd, J = 6,64, 5,66 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 6,48 (br. s, 1 H), 6,83 (d, J = 9,18 Hz, 1 H), 7,66 (br. s, 1 H), 8,05 (br. s, 1 H), 8,07 (d, J = 2,54 Hz, 1 H).

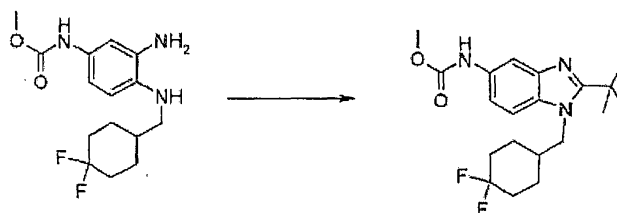
15 **Etapa E: (3-Amino-4-{1(4,4difluorociclo-hexil)metil]amino}fenil) carbamato de metila**



20 Seguindo o mesmo procedimento como na Etapa D do Exemplo 4 usando (4-[(4,4difluorociclo-hexil)metil]amino}-3-nitrofenil)-carbamato de metila (200 mg, 0,583 mmol) e uma quantidade catalítica de Pd/C a 10 % em 20 ml de EtOAc. Rendimento: 185 mg (99 %). MS (ESI) (M + H)⁺ 314,29.

Etapa F: {2-terc-butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}-carbamato de metila

56



(3-Amino-4-{[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]amino} fenil)-

carbamato de metila (185 mg, 0,590 mmol) e DMAP (15 mg, 0,118 mmol)

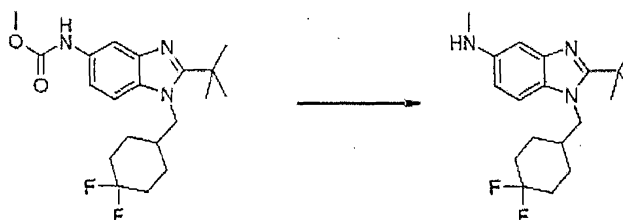
5 foram dissolvidos em 10 ml de DCM. Cloreto de trimetilacetila (0,080 ml, 0,649 mmol) foi adicionado às gotas e a solução foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas. A solução foi lavada com solução de NaHCO_3 aquosa, salmoura e seca em MgSO_4 anidro. O solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em 4 ml de DCE e P_2O_5 (catalítico) foi adicionado e a

10 solução foi aquecida a 125°C durante 1 hora usando um aparelho de microondas Personal Chemistry. A solução foi lavada com solução de NaHCO_3 aquosa, salmoura e seca em MgSO_4 anidro. O produto bruto foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica usando 50 a 75 % de EtOAc/hexanos. Rendimento: 122 mg (54 %); ^1H RMN (400 MHz,

15 CLOROFÓRMIO-D): δ 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,55 (s, 9 H), 1,57 - 1,66 (m, 2 H), 1,67 - 1,74 (m, 2 H), 2,08 - 2,18 (m, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,19 (d, $J = 7,42$ Hz, 2 H), 6,63 (br. s, 1 H), 7,23 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 1 H), 7,62 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H).

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

20

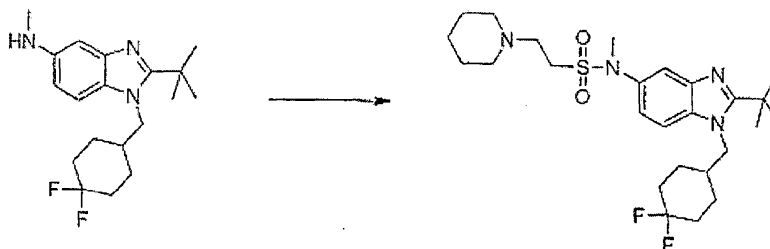


{2-terc-butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-1H-

57
benzimidazol-5-il}carbamato de metila (115 mg, 0,303 mmol) foi dissolvido em 10 ml de THF a 0° C. HCl/éter 1 M (0,425 ml, 0,424 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada a 0° C durante 15 min. LiAlH₄ (57 mg, 1,52 mmol) foi adicionado lentamente e a solução foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi resfriada bruscamente a 0° C pela adição de MeOH (1 ml) e água (2 ml). Na₂SO₄ anidro (5,0 g) foi adicionado e a solução foi agitada na temperatura ambiente durante 30 min. A solução foi filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução de NaHCO₃ aquosa saturada, salmoura e seco em MgSO₄ anidro. Rendimento: 95 mg (93 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ 1,41 - 1,51 (m, 2 H), 1,54 (s, 9 H), 1,57 - 1,67 (m, 2 H), 1,68 - 1,76 (m, 3 H), 2,07 - 2,17 (m, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 4,15 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 6,61 (dd, J = 8,59, 2,34 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

Exemplo 12

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



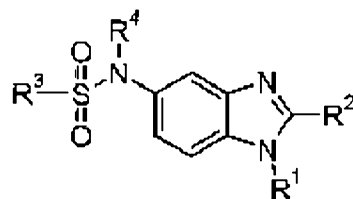
2-terc-butil-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)metil]-N-metil-1H-benzimidazol-5-amina (45 mg, 0,134 mmol) e piridina (0,022 ml, 0,268 mmol) foram dissolvidos em 3 ml de DCE. Cloreto de 2-cloro-1-etanossulfonila (0,021 ml, 0,201 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas. Piperidina (0,066 ml, 0,670 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada a 75° C durante 2 horas. A solução foi lavada com solução de NaHCO₃ aquosa saturada, salmoura e seca em MgSO₄ anidro. O produto foi purificado pela HPLC de fase reversa usando 10 a 50 %

de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ e liofilizado fornecendo o composto título como o sal de TFA correspondente. Rendimento: 40 mg (48 %). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- D_4): δ 1,53 - 1,63 (m, 3 H), 1,68 (s, 9 H), 1,71 - 1,77 (m, 4 H), 1,77 - 1,85 (m, 3 H), 1,90 - 1,97 (m, 2 H), 2,03 - 2,12 (m, 2 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,51 - 3,59 (m, 4 H), 3,67 - 3,73 (m, 2 H), 4,55 (d, $J = 7,62$ Hz, 2 H), 7,68 (dd, $J = 8,98, 2,15$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 8,98$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M} + \text{H})^+$ 511,0; Anal. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{SF}_2 + 2,7 \text{ TFA} + 1,0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 45,08; H, 5,39; N, 6,70. Encontrado: C, 45,01; H, 5,32; N, 7,00.

58

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I



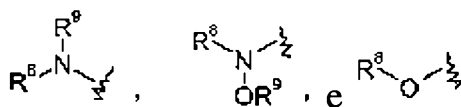
I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

5 R^1 é selecionado de ciclohexilmetila, ciclopentilmetila, ciclobutilmetila, ciclopropilmetila, 4,4-difluorciclohexanemetila, ciclohexiletila, ciclopentiletila, tetrahidropiranilmetila, tetrahydrofuranilmetila, 1-piperidiniletila, N-metil-2-piperidinil-metila e benzila;

10 R^2 é selecionado de t-butila, n-butila, 2-metil-2-butila, isopentila, 2-metoxi-2-propila, 2-hidroxi-propila, trifluormetila, 1,1-difluoretila, 2,2,2-trifluoretila, 1-ciclopropil-etila, 1-metil-propila, 1,1-dimetilpropila, 1,1-dimetil-3-buten-1-ila, etila, e 2-propila;

15 R^3 é selecionado de -H, alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} , heterocicloalquila C_{3-6} ,



opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de alquila C_{1-6} , halogênio, amino e alcóxi C_{1-6} ;

20 cada um de R^8 e R^9 é independentemente selecionado de -H, alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} , arila C_{6-10} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} -alquila C_{1-6} , e um grupo C_{1-6} bivalente que junto com um outro grupo bivalente selecionado de R^8 e R^9 forma uma porção de um anel, em que os

ditos alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, cicloalquila C₃₋₁₀, cicloalquila C₃₋₁₀-alquila C₁₋₆, heterociclila C₃₋₆, arila C₆₋₁₀, heterociclila C₃₋₆-alquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀-alquila C₁₋₆, ou grupo C₁₋₆ bivalente são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi, e -NR⁵R⁶;

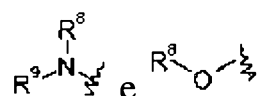
R⁴ é selecionado de -H, alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, cicloalquila C₃₋₁₀, cicloalquila C₃₋₁₀-alquila C₁₋₆, e cicloalquenila C₄₋₈-alquila C₁₋₆;

em que R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente selecionados de -H, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, e um grupo C₁₋₆ bivalente que junto com um outro R⁵, R⁶ ou R⁷ bivalente forma uma porção de um anel;

em que heterocicloalquila e heterociclila compreendem um ou mais heteroátomos selecionados independentemente de N, O, P e S.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R³ é selecionado de -H, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₆, heterocicloalquila C₃₋₆,



opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de alquila C₁₋₆ e halogênio;

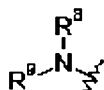
cada um de R⁸ e R⁹ é independentemente selecionado de -H, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquila C₃₋₆-alquila C₁₋₆, heterociclila C₃₋₆ e heterociclila C₃₋₆-alquila C₁₋₆, em que os ditos alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquila C₃₋₆-alquila C₁₋₆, heterociclila C₃₋₆, heterociclila C₃₋₆-alquila C₁₋₆ e um grupo C₁₋₆ bivalente que junto com um outro grupo bivalente selecionado de R⁸ e R⁹ forma uma porção de um anel, em que os ditos alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquila C₃₋₆-alquila C₁₋₆, heterociclila C₃₋₆ e heterociclila C₃₋₆-alquila C₁₋₆, em que os ditos

alquila C₁₋₆, alquênica C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquila C₃₋₆-alquila C₁₋₆, heterociclila C₃₋₆, heterociclila C₃₋₆-alquila C₁₋₆ ou grupo C₁₋₆ bivalente são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e -NR⁵R⁶; e

5 R⁴, R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados de -H e alquila C₁₋₃.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de

R³ é selecionado de alquila C₂₋₆, heterocicloalquila C₃₋₆ e



10 opcionalmente substituído com um ou mais alquila C₁₋₆, e;

em que o dito heterocicloalquila C₃₋₆ contém pelo menos um átomo de nitrogênio no anel e o radical de heterocicloalquila C₃₋₆ está localizado em pelo menos um átomo de nitrogênio no anel, e em que cada um de R⁸ e R⁹ é independentemente selecionado de -H, alquila C₁₋₆, morfolinil-alquila C₁₋₃, pirrolidinil-alquila C₁₋₃, e piperidinil-alquila C₁₋₃, em que os ditos alquila C₁₋₆, morfolinil-alquila C₁₋₃, pirrolidinil-alquila C₁₋₃, e piperidinil-alquila C₁₋₃ são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi e -NR⁵R⁶; e

15 R⁴, R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados de -H e alquila C₁₋₃.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R³ é alquila C₂₋₅ e R⁸R⁹N-, em que R⁸ e R⁹ são independentemente selecionados de -H, e alquila C₁₋₃.

25 5. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

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

N-[2-terc-butil-1-(ciclo-hexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-

N',N'-dietil-N-metilsulfamida;

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

5 N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metilbutano-1-sulfonamida;

N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-2-pirrolidin-1-iletanossulfonamida;

N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-2-morfolin-4-iletanossulfonamida;

10 N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-2-piperidin-1-iletanossulfonamida;

N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-2-metóxi-N-metiletanossulfonamida;

15 N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-2-[(2-hidroxietil)amino]-N-metiletanossulfonamida;

2-(2-Aminoetóxi)-N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metiletanossulfonamida;

N-[2-terc-butil-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metiletilenosulfonamida;

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

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

25 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é para o uso como um medicamento.

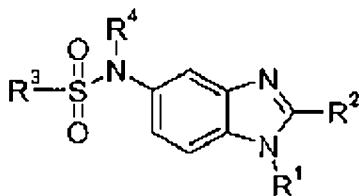
7. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para a terapia da dor.

8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios de ansiedade.

5 9. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer, esclerose múltipla, doença de Parkinson, coreia de Huntington, doença de Alzheimer, distúrbios gastrointestinais e distúrbios cardiovasculares.

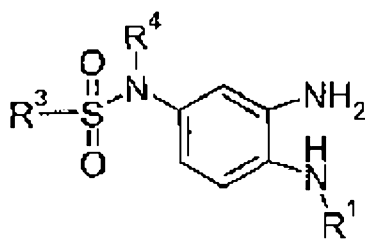
10 10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

11. Método para preparar um composto da Fórmula I,



I

caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reagir um composto da Fórmula II,



II

15 com um composto de $R^2C(=O)X$, na presença de uma base e opcionalmente um reagente de acoplamento, seguido pelo tratamento por um ácido; em que

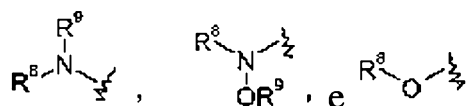
X é selecionado de Cl, Br, F e OH;

20 R^1 é selecionado de ciclohexilmetila, ciclopentilmetila, ciclobutilmetila, ciclopropilmetila, 4,4-difluorciclohexanemetila,

ciclohexiletila, ciclopentiletila, tetrahidropiranilmetila, tetrahidrofuranilmetila, 1-piperidiniletila, N-metil-2-piperidinil-metila e benzila;

5 R^2 é selecionado de t-butila, n-butila, 2-metil-2-butila, isopentila, 2-metóxi-2-propila, 2-hidroxi-propila, trifluormetila, 1,1-difluoretila, 2,2,2-trifluoretila, 1-ciclopropil-etila, 1-metil-propila, 1,1-dimetilpropila, 1,1-dimetil-3-buten-1-ila, etila, e 2-propila;

10 R^3 é selecionado de -H, alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} , heterocicloalquila C_{3-6} ,



opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de alquila C_{1-6} , halogênio, amino e alcóxi C_{1-6} ;

15 cada um de R^8 e R^9 é independentemente selecionado de -H, alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} , arila C_{6-10} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} -alquila C_{1-6} , e um grupo C_{1-6} bivalente que junto com um outro grupo bivalente selecionado de R^8 e R^9 forma uma porção de um anel, em que os ditos alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , heterociclila C_{3-6} , arila C_{6-10} , heterociclila C_{3-6} -alquila C_{1-6} , arila C_{6-10} -alquila C_{1-6} , ou grupo C_{1-6} bivalente são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, nitro, metóxi, etóxi, metila, etila, hidróxi, e $-NR^5R^6$;

25 R^4 é selecionado de -H, alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquila C_{3-10} -alquila C_{1-6} , e cicloalquenila C_{4-8} -alquila C_{1-6} ;

em que R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados de -H,

alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila C₂₋₆, e um grupo C₁₋₆ bivalente que junto com um outro R⁶ ou R⁷ bivalente forma uma porção de um anel; e

em que heterocicloalquila e heterociclila compreendem um ou mais heteroátomos selecionados independentemente de N, O, P e S.